

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-119271

(43)Date of publication of application : 25.04.2000

(51)Int.Cl.

C07D471/04
A61K 31/00
A61K 31/445
A61K 31/47
A61K 31/495
A61K 31/535
A61K 31/54
C07D471/14
C07D495/14

(21)Application number : 11-216125

(71)Applicant : HOKURIKU SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 30.07.1999

(72)Inventor : KATO HIDEO
SAKAGUCHI JUN
AOYAMA MAKOTO
IZUMI TOMOYUKI
KATO KENICHI

(30)Priority

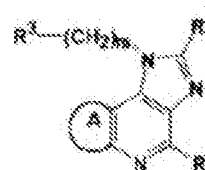
Priority number : 10241062 Priority date : 12.08.1998 Priority country : JP

(54) 1H-IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound having an inhibitory action on production of tumor necrosis factor(TNF) and interleukin-1(IL-1).

SOLUTION: This 1H-imidazopyridine derivative is shown by the general formula (R1 is a hydrogen atom, a hydroxyl group, an alkyl group, a cycloalkyl group, a styryl group or an aryl group; R2 is a hydrogen atom, an alkyl group, a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a cyclic amino group or a phenoxy group; ring A is a homocyclic or heterocycle ring which may be substituted; R3 is a saturated nitrogen-containing heterocyclic group; and (m) is an integer of 0-3) or its salt. The derivative or its salt has an excellent inhibitory action on production of TNF and IL-1 and is extremely useful as a preventive of a therapeutic agent for diseases caused by these cytokines.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2000-119271
(P2000-119271A)

(43)公開日 平成12年4月25日(2000.4.25)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 5	C 0 7 D 471/04	1 0 5 C
A 6 1 K 31/00	6 3 7	A 6 1 K 31/00	6 3 7 B
			6 3 7 E
	6 4 3		6 4 3 D
31/445	6 1 5	31/445	6 1 5
審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 55 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平11-216125

(22)出願日 平成11年7月30日(1999.7.30)

(31)優先権主張番号 特願平10-241062

(32)優先日 平成10年8月12日(1998.8.12)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000242622

北陸製薬株式会社

福井県勝山市猪野口37号1番地1

(72)発明者 加藤 日出男

福井県勝山市猪野口37号1番地1北陸製薬
株式会社内

(72)発明者 坂口 順

福井県勝山市猪野口37号1番地1北陸製薬
株式会社内

(72)発明者 青山 真

福井県勝山市猪野口37号1番地1北陸製薬
株式会社内

最終頁に続く

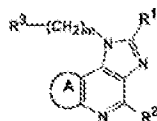
(54)【発明の名称】 1H-イミダゾピリジン誘導体

(57)【要約】

【課題】腫瘍壊死因子(TNF)やインターロイキン-1(IL-1)の産生阻害作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】次の一般式

【化1】

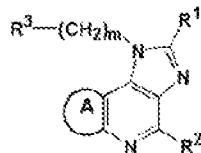


(式中、R¹は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、スチリル基又はアリール基を表し、R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、環状アミノ基又はフェノキシ基を表し、A環は置換されてもよい同素又は複素環を表し、R³は飽和含窒素複素環基を表し、mは0～3の整数を表す。)で示される1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩は、優れたTNFやIL-1の産生阻害作用を有し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療剤として極めて有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式

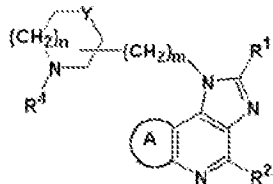
【化1】



(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、 R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A環は1個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、 R^3 は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、 m は0～3の整数を表す。ただし、 R^3 が無置換のピペリジノ基を表す場合、 R^1 と R^2 の少なくとも一方は水素原子ではない。)で示される1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩。

【請求項2】 次の一般式

【化2】



(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、 R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A環は1個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、 m は0～3の整数を表し、 R^3 は水素原子、アルキル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、アルカンスルホニル基、置換基を有してもよいベンゼンスルホニル基又はアミジノ基を表し、Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、NHで示される基又は結合手を表し、 n は0～2の整数を表

す。)で示される1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩。

【請求項3】 A環がベンゼン環又はチオフェン環である請求項1又は2に記載の化合物、又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は強力な腫瘍壊死因子(TNF)やインターロイキン-1(IL-1)の産生阻害作用を有し、ヒト又は動物における慢性炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、変形性関節炎等)、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、喘息、敗血症、敗血症性ショック、各種自己免疫性疾患

[自己免疫血液疾患(例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少症等)、自己免疫性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等)、自己免疫性眼疾患(例えば、乾性角結膜炎、春季結膜炎等)、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乳腺、間隙性肺線維症等)、糖尿病、癌悪液質、エイズ悪液質等の、TNF又はIL-1等サイトカイン介在性疾患の予防又は治療のための医薬として有用である、新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 本発明化合物に類似する化合物として、いくつかの1H-イミダゾキノリン骨格を有する化合物が存在し、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、11巻、87頁(1968年)に1-(2-ピペリジノエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが、特開昭60-123488号に抗ウイルス作用を有する化合物として1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(一般名:imiquimod、イミキモド)が、ハンガリー国公開特許第34479号(特許第190109号)に鎮痛・抗炎症作用等を有する化合物として1-(2-ジエチルアミノエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが開示されているが、本発明に係るような1H-イミダゾピリジン誘導体はこれまで全く知られていなかった。

【0003】 更に、前述のイミキモドはインターフェロン(IFN)やTNF、IL-1等の数種のサイトカイン誘導作用を有していることが、ジャーナル・オブ・インターフェロン・リサーチ(Journal of Interferon Research)、14巻、81頁(1994年)で知られているが、これら従来技術とは全く相反する作用であるTNFやIL-1の産生阻害作用を有する1H-イミダゾピリジン誘導体や1H-イミダゾキノリン誘導体はこれまで全く知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、TNF

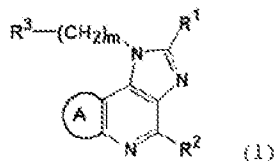
FやI L-1等のサイトカインの産生に優れた阻害作用を有し、医薬として有用である新規な化合物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この様な課題を解決すべく鋭意研究した結果、優れたTNFやI L-1の産生阻害作用を有する新規な1H-イミダゾピリジン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

【0006】即ち、本発明は次の一般式(I)

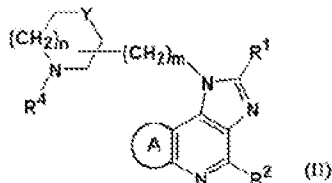
【化3】



(式中、R¹は水素原子、水酸基、1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチル基又は1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A環は1個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、R³は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、mは0～3の整数を表す。ただし、R²が無置換のピペリジノ基を表す場合、R¹とR²の少なくとも一方は水素原子ではない。)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩に関するものである。

【0007】又、本発明の第二の態様によれば、次の一般式(II)

【化4】



(式中、R¹、R²、A環及びmは前述と同意義を表し、R³は水素原子、アルキル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、アルカンシルホニル基、置換基を有してもよいベンゼンシルホニル基又はアミノ基を表し、Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、窒素原子、NHで示される基又は結合手を表し、nは0～2の整数を表す。)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩が提供される。

【0008】更に、本発明の第三の態様によれば、前記一般式(I)及び(II)で示される化合物中、A環がベンゼン環又はチオフェン環である化合物、又はその塩が提供される。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の前記一般式(I)及び(II)の化合物について具体的に説明するが、前記一般式(II)で示される化合物は、前記一般式(I)で示される化合物中、R³として特定の置換基を有してもよい特定の飽和含窒素複素環基を有していることを特徴としている。もっとも、本発明の範囲は前記一般式(I)で示される化合物に限定されることはなく、R³として置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を有する化合物は、いずれも本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

【0010】前記一般式(I)及び(II)において、R¹、R²及びR³で示されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。R²で示されるシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、R³で示されるアリール基としては、例えば、フェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、ピラジニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、5-ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、3-イソキサゾリル基、4-イソキサゾリル基、5-イソキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1,2,3-トリアゾール-4-イル基、1,2,3-トリアゾール-5-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1,2,4-トリアゾール-5-イル基、1-テトラゾリル基、5-テトラゾリル基、1,2,5-チアジアゾール-3-イル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基等が挙げられる。

【0011】又、R³で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、R³で示される1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミ

ノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アニリノ基、ピリジルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、p-メトキシベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基等が挙げられ、 R^1 で示される環状アミノ基としては、例えば、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-ピペラジニル基、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル基、ヘキサヒドロ-1H-4-ジアゼピン-1-イル基、モルホリノ基、4-チオモルホリニル基等が挙げられる。

【0012】前記一般式(I)及び(II)において、A環で示される同素又は複素環としては、例えば、ベンゼン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘブテン環、シクロオクテン環、シクロヘプタジエン環、チオフエン環、フラン環、ピリジン環、ピラジン環、ピロール環、チアゾール環、オキサゾール環、アゼピン環等が挙げられ、これら同素又は複素環に置換してもよいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、置換してもよいアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等が挙げられ、置換してもよいハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。これらの置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

【0013】又、前記一般式(I)において、 R^2 で示される飽和含窒素複素環基としては、環構成原子として1個以上の窒素原子を有し、更に環構成原子として酸素原子又は硫黄原子を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、例えば、1-アジリジニル基、2-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、2-アゼチジニル基、3-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジノ基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、2-ピペラジニル基、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル基、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-2-イル基、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-3-イル基、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-4-イル基、ヘキサヒドロ-1H-4-ジアゼピン-1-イル基、ヘキサヒドロ-1H-4-ジアゼピン-2-イル基、ヘキサヒドロ-1H-4-ジアゼピン-5-イル基、ヘキサ

ヒドロ-1H-4-ジアゼピン-6-イル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、モルホリノ基、2-チオモルホリニル基、3-チオモルホリニル基、4-チオモルホリニル基、3-イソキサゾリジニル基、3-イソチアゾリジニル基、1, 2, 3-トリアゾリジン-4-イル基、1, 2, 4-トリアゾリジン-3-イル基、1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-イル基等が挙げられ、好ましい基としては、例えば、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、2-ピペラジニル基、3-ピロリジニル基、2-アゼチジニル基、3-アゼチジニル基、2-モルホリニル基、2-チオモルホリニル基等が挙げられる。

【0014】前記一般式(II)において、 R^3 で示される置換基を有してもよいアルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピパロイル基、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等が挙げられ、 R^4 で示されるアルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、 R^5 で示される置換基を有してもよいチオカルバモイル基としては、例えば、チオカルバモイル基、メチルチオカルバモイル基、エチルチオカルバモイル基、n-プロピルチオカルバモイル基、イソプロピルチオカルバモイル基、n-ブチルチオカルバモイル基、イソブチルチオカルバモイル基、sec-ブチルチオカルバモイル基、tert-ブチルチオカルバモイル基等が挙げられ、 R^6 で示されるアルカンスルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基、n-ブタンスルホニル基等が挙げられる。

【0015】尚、本明細書において、「アリール基」、「同素又は複素環」及び「飽和含窒素複素環基」の置換/結合部位としては、上記に一部例示した如く、特に置換/結合部位を限定しない限り、環構成成分中置換/結合可能な元素であればいかなる位置で置換/結合してもよい基を包含する概念として用いる。

【0016】本発明の前記一般式(I)及び(II)において、ある官能基について「置換基を有してもよい」という場合には、これらの基に置換可能な基であればいかなるものでもよく、置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチ

ル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等のアルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基等のアリール基、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基等のアリールオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アニリノ基、ピリジルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、ベンズヒドリルアミノ基、トリフェニルメチルアミノ基等の置換基を有してもよいアミノ基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等のアルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、メチルチオカルバモイル基、エチルチオカルバモイル基、*n*-プロピルチオカルバモイル基、イソプロピルチオカルバモイル基、*n*-ブチルチオカルバモイル基、イソブチルチオカルバモイル基、*sec*-ブチルチオカルバモイル基、*tert*-ブチルチオカルバモイル基等のアルキルチオカルバモイル基、アミジノ基、メチルチオ基等のアルキルチオ基、メタンスルフィニル基等のアルカンスルフィニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基、*n*-ブタンスルホニル基等のアルカンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、*p*-メトキシベンゼンスルホニル基、*p*-フルオロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基、ベンジル基、ナフチル基、ピリジルメチル基、フルフリル基、トリフェニルメチル基等のアラールキル基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基、*n*-プロポキシイミノ基、イソ

プロポキシイミノ基等のアルコキシイミノ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。

【0017】本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物は、所望に応じて塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩に変換することも、又は生成した塩から塩基を遊離させることもできる。本発明の前記一般式

(I) 及び (II) で示される化合物の塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩としては、酸付加塩が挙げられ、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、磷酸等の鉱酸塩、あるいは、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、市草酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸、酒石酸、ステアリン酸、グルコン酸、ニコチン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸等の有機酸塩が挙げられる。

【0018】本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物中、不斉炭素を有する化合物には光学異性体が存在し得るが、本発明にはこれら光学活性体及びその混合物も包含される。

【0019】本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物又は溶媒和物として存在することができるが、これらの結晶形や水和物又は溶媒和物及びそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

【0020】本発明の好ましい化合物としては、例えば、下記の化合物及びそれらの塩を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されることはない。

- (1) 4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (2) 4,8-ジクロロ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (3) 4-クロロ-8-メチル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (4) 4-クロロ-8-メトキシ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (5) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (6) 4,8-ジクロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (7) 4-クロロ-8-メチル-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (8) 4-クロロ-8-メトキシ-2-フェニル-1-

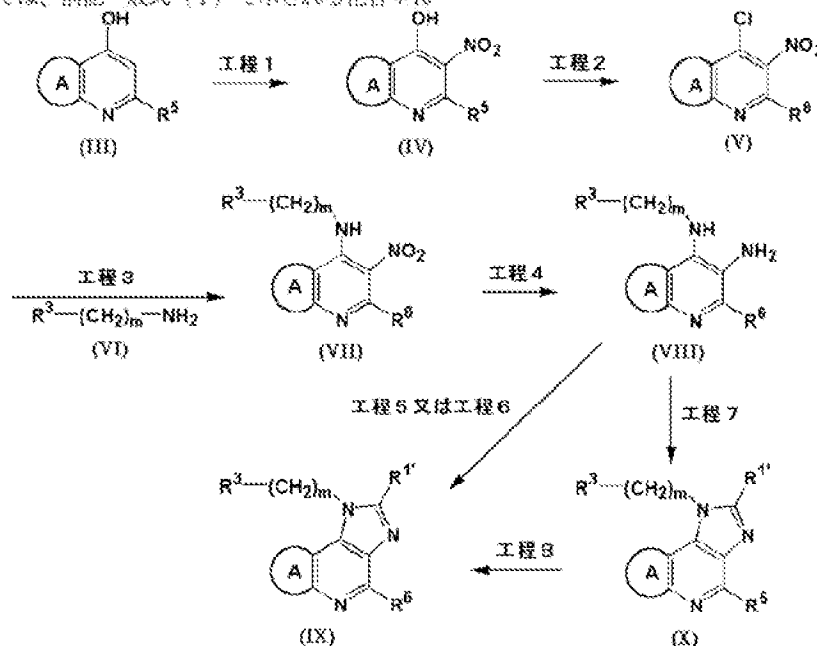
- [2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ
[4, 5-c] キノリン
- (9) 4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (10) 4, 8-ジクロロ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (11) 4-クロロ-8-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-トリフルオロメチル-1H-イミ
ダゾ [4, 5-c] キノリン
- (12) 4-クロロ-8-メトキシ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-トリフルオロメチル-1H-イ
ミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (13) 4-クロロ-2-(4-メチルフェニル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ
[4, 5-c] キノリン
- (14) 4-クロロ-2-(4-メトキシフェニル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ
[4, 5-c] キノリン
- (15) 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ
[4, 5-c] キノリン
- (16) 4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-
イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (17) 4-クロロ-2-(2-フリル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (18) 4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(2-チエニル) -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (19) 4-クロロ-2-(2-イミダゾリル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (20) 4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(2-チアゾリル) -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- 【0021】 (21) 4-クロロ-2-(5-メチル-2-
チエニル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (22) 4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(2-ピロリル) -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (23) 4-メチル-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノ
リン
- (24) 2-(4-フルオロフェニル) -4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ
[4, 5-c] キノリン

- (25) 4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(4-トリフルオロメチルフェニル) -1H-
イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (26) 2-(2-フリル) -4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (27) 4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(2-チエニル) -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (28) 2-(2-イミダゾリル) -4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (29) 4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(2-チアゾリル) -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (30) 4-メチル-2-(3-メチル-2-チエニル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダ
ゾ [4, 5-c] キノリン
- (31) 4-メチル-2-(5-メチル-2-チエニル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダ
ゾ [4, 5-c] キノリン
- (32) 4-メチル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -2-(2-ピロリル) -1H-イミダゾ [4, 5-
c] キノリン
- (33) 4-メチル-2-(1-メチル-2-ピロリル) -1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダ
ゾ [4, 5-c] キノリン
- (34) 4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-
フェニル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (35) 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ
[5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン
- (36) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [5, 4-d] チエ
ノ [3, 2-b] ピリジン
- (37) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(3-ビペリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノ
リン
- (38) 4-クロロ-1-[2-(2-モルホリル) エチル] -2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キ
ノリン
- (39) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(1-ビペラジニル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キ
ノリン
- (40) 4, 6, 7, 8, 9-ペンタクロロ-2-エトキシ
メチル-1-[2-(4-チオモルホリル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- 【0022】 (41) 4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラ
ヒドロ-2-ヒドロキシメチル-1-[2-(1-ビペ

ラジニル) エチル] - 1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロヘプタ [b] ピリジン

(42) 4-クロロ-2- (3-メチル-2-チエニル) - 1- [2- (4-ビバジル) エチル] - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

【0023】本発明の前記一般式 (I) 又は (II) で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体は、種々の方法により製造することができるが、本発明化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。尚、以下の製造方法では、前記一般式 (I) で示される化合物*10



(式中、R⁵は水酸基又はアルキル基を表し、R⁶は塩素原子又はアルキル基を表し、R^{1'}はR⁵と同意義(ただし、水酸基を除く)を表し、R³、m及びA環は前述と同意義を表す。)

【0025】即ち、工程1においては、一般式 (III) で示される化合物を酢酸や硫酸等の存在下又は非存在下、濃硝酸や発煙硝酸等のニトロ化剤を用いて、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (IV) の化合物を得ることができる。

【0026】工程2においては、一般式 (IV) の化合物を適当な塩素化剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキザリル、五塩化リン等を用いて、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (V) の化合物を得ることができる。

【0027】工程3においては、一般式 (VI) で示されるアミンと一般式 (V) の化合物を、N、N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、-10℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、

*物について具体的に説明するが、これらの製造方法中に前記一般式 (II) で示される化合物が包含されていることは自明である。

【0024】本発明化合物の第1の合成法としては、特開平3-206078号又はテトラヘドロン (Tetrahedron), 51巻, 5813頁 (1995年) に開示されている方法に準じ、以下の合成法を用いることができる。

【化5】

一般式 (VII) の化合物を得ることができる。

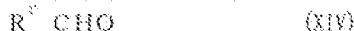
【0028】工程4においては、一般式 (VII) の化合物を適当な還元法、例えば、白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の金属触媒を用いた接触還元法、塩化ニッケルと水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元法、鉄粉と塩酸を用いた還元法等でニトロ基を還元して、一般式 (VIII) の化合物を得ることができる。還元反応は、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で行うことができる。

【0029】工程5においては、一般式 (VII) の化合物と、次の一般式 (XI), (XII) 又は (XIII) の化合物と、次の一般式 (XI), (XII) 又は (XIII) の化合物と、

(式中、Rは低級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、R^{1'}はR⁵と同意義(ただし、水酸基を除く)を表す。) で示される化合物を、トリエチルアミン等の塩基触媒、又は塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下又は非存在下、N、N-ジメチルホルムアミド

ド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、キシレン又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

【0030】工程5に代わる方法として、工程6において一般式 (VIII) の化合物と、次の一般式 (XIV)



(式中、 R^1 は R^1 と同意義 (ただし、水酸基を除く) を表す。) で示される化合物を、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンの存在下、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

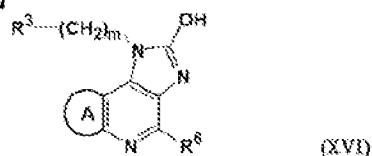
【0031】又、工程5又は工程6に代わる方法として、工程7において前記一般式 (VIII) の化合物と次の一般式 (XV)



(式中、 R^1 は R^1 と同意義 (ただし、水酸基を除く) を表す。) で示される化合物を、塩酸又は硫酸等の酸触媒の存在下又は非存在下、N, N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (X) の化合物を得ることができ、更に、一般式 (X) において R^1 が水酸基を表す場合、工程8において塩素化することにより、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。塩素化反応は、一般式 (X) の化合物を必要に応じて、 R^1 で示される飽和含窒素複素環基の隣接する (CH) 基に結合しない窒素原子をアルカノイル基等の保護基で常法により保護した後に、適当な塩素化剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキザリル、五塩化リン等を用い、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応を行い、更に必要に応じて常法により脱保護することにより、 R^1 が塩素原子である一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

【0032】本発明化合物の第2の合成法では、一般式 (VIII) の化合物を、トリホスゲンと共に、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (XVI)

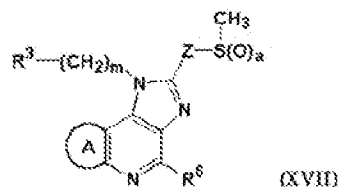
【化6】



(式中、 R^3 、 R^6 、 m 及びA環は前述と同意義を表す。) の化合物を得ることができる。

【0033】本発明化合物の第3の合成法では、 R^1 としてメチルチオ基で置換されたアリール基を置換基として有する一般式 (IX) の化合物を、必要に応じて R^1 で示される飽和含窒素複素環基の隣接する (CH) 基に結合しない窒素原子を、常法によりアルカノイル基等の保護基で保護した後に、適当な酸化反応を行い、更に必要に応じて、常法により脱保護することにより、一般式 (XVII)

【化7】



(式中、Zは芳香環を表し、 a は1又は2の整数を表し、 R^2 、 R^6 、 m 及びA環は前述と同意義を表す。) の化合物を得ることができる。

【0034】酸化反応は、目的物に応じて種々の方法により行うことができる。すなわち、 a が1の整数を表す場合は、例えば、クロム酸、過酸化水素、 m -クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム等の酸化剤を用いて、 a が2の整数を表す場合は、例えば、クロム酸、過酸化水素、 m -クロロ過安息香酸、四酸化オスミウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤を用いて、いずれも、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、アセトン又は水、あるいはこれらの混合溶媒中で、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより製造することができる。

【0035】本発明化合物の第4の合成法では、 R^1 が塩素原子である一般式 (I) の化合物を、水及び適当な酸や塩基を用いて、溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、 R^1 が水酸基である一般式 (I) の化合物を得ることができる。適当な酸としては、例えば、硝酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸や塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられ、適当な塩基としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属又はマグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、 n -プロパノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒又はこれらの含水溶媒が挙げられる。

【0036】本発明化合物の第5の合成法では、 R^1 が塩素原子で R^1 が R^1 である一般式 (I) の化合物、又は R^1 が水酸基で R^1 が R^1 である一般式 (I) の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化メタンス

ルホニル又は塩化p-トルエンスルホニルと反応させて得られる化合物と、ハロゲン化金属（例えば、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化リチウム、臭化カリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等）とを、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中で、臭化テトラフェニルホスホニウム、臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム又は18-クラウン-6等の相関移動触媒の存在下又は非存在下に、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、R¹がフッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子で、R²がR¹である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0037】本発明化合物の第6の合成法では、一般式(1)中、R¹が隣接する(CH₂)_n基に結合しない窒素原子上に、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基等の保護基を有する飽和含窒素複素環系である化合物を、窒素原子の保護基の種類に応じて、酸又はアルカリを用いた脱保護反応又は金属触媒を用いた接触還元反応等により、一般式(1)中、R¹が隣接する(CH₂)_n基に結合しない窒素原子が脱保護された飽和含窒素複素環系である化合物を得ることができる。

【0038】酸又はアルカリを用いた脱保護反応は、適当な酸や塩基を用い、アニソール又はチオアニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、溶媒中反応することにより行うことができる。用いられる溶媒としては、例えば、酢酸エチル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられ、用いられる酸としては、例えば、塩酸、塩化水素酢酸エチル溶液、塩化水素エタノール溶液、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硝酸、酢酸等が、塩基としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属、マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、反応は0℃から溶媒の還流温度の間で行うことができる。

【0039】接触還元反応は、白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル、パールマンズ試薬等の適当な金属触媒を用いて、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、酢酸、又はこれらの混合溶媒中、塩酸等の酸の存在下又は非存在下に、室温から溶媒の還流温度の間で、常圧から200kg/cm²の圧力で行うことができる。

【0040】本発明化合物の第7の合成法では、R¹が塩素原子である一般式(1)の化合物と置換基を有してもよいフェノール誘導体を、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の塩基の存在下、N, N-ジメチルホルムア

ミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、R¹が置換基を有してもよいフェノキシ基である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0041】本発明化合物の第8の合成法では、第7の合成法により得られたR¹が置換基を有してもよいフェノキシ基である一般式(1)の化合物を、酢酸アンモニウムと共に、N, N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、R²がアミノ基である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0042】本発明化合物の第9の合成法では、R¹が塩素原子である一般式(1)の化合物を、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミン誘導体又は置換基を有してもよい環状アミン誘導体と共に、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒の存在下あるいは非存在下、0℃から200℃の間で常圧又は加圧条件下で反応することにより、一般式(1)中、R¹が1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよい環状アミノ基である化合物を得ることができる。

【0043】本発明化合物の第10の合成法では、第9の合成法により得られたR¹がベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基又はp-メトキシベンジルアミノ基である一般式(1)の化合物を、適当な金属触媒を用いた接触還元することにより、又は、R¹がp-メトキシベンジルアミノ基である化合物を、酸を用いて脱保護反応することにより、それぞれR¹がアミノ基である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0044】接触還元反応は、常圧又は加圧条件下、メタノール、エタノール等のアルコール類又は水、あるいはこれらの混合溶媒中、室温から溶媒の還流温度の間で、塩酸、酢酸、硝酸等の酸、硝酸アンモニウム、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエンの存在下又は非存在下に、パラジウム炭素、パールマンズ試薬等の金属触媒を用いて、常圧から200kg/cm²の圧力で行うことができる。又、酸を用いた脱保護反応は、メタノール、エタノール等のアルコール類、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アニソール又はチオアニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸を用い、0℃から溶媒の還流温度の間で行うことができる。

【0045】本発明化合物の第11の合成法では、一般式(1)中、R¹がエチレンジオキシ基を置換基として

有する飽和含窒素複素環基である化合物を、塩酸、塩化水素酢酸エチル溶液、塩化水素エタノール溶液、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸等の酸を用いて、酢酸エチル、塩化メチレン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒又はこれらの含水溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応させることにより、一般式(1)中、 R^1 がオキソ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

【0046】本発明化合物の第12の合成法では、第11の合成法により得られた一般式(1)中、 R^1 がオキソ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物と、次の一般式(XVIII)



(式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。)で示される化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式(1)中、 R^1 がヒドロキシイミノ基又はアルコキシイミノ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

【0047】本発明化合物の第13の合成法では、 R^1 が塩素原子である一般式(1)の化合物を、塩酸、酢酸等の酸の存在下又は非存在下に、白金、パラジウム炭素等の金属触媒により、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒又はこれらの含水溶媒中、常圧下、室温から溶媒の還流温度の間で接触還元することにより、 R^1 が水素原子である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0048】本発明化合物の第14の合成法では、一般式(1)中、 R^1 が隣接する $(CH_2)_n$ 基に結合しない窒素原子に保護基を有さない飽和含窒素複素環基である化合物に、適当な試薬を用いて反応させ、前記一般式

(1)中、 R^1 が隣接する $(CH_2)_n$ 基に結合しない窒素原子に適当な置換基を有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。反応はN, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、ニトロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は水、あるいはこれらの混合溶媒等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で行うことができる。適当な試薬として

は、例えば、ハロゲン化アルキル、塩化トリフェニルメチル、塩化ベンジル、塩化ベンズヒドリル、ギ酸・ホルマリン混合物、塩化アセチル、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩化ベンゾイル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸エチル、二炭酸ジtert-ブチル、シアニドナトリウム、アルキルイソシアナート、チオシアネートナトリウム、アルキルイソチオシアナート、1H-ビラゾール-1-カルボキサミジン、塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、塩化p-フルオロベンゼンスルホン、ウレタン、アルキルウレタン、チオウレタン、アルキルチオウレタン等が挙げられる。

【0049】本発明化合物の第15の合成法では、一般式(1)中、 R^1 が隣接する $(CH_2)_n$ 基に結合しない窒素原子上にアルキル基又はベンジル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物と、クロロ炭酸アルキル又はクロロ炭酸ベンジルを、塩化メチレン、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式(1)中、 R^1 が隣接する $(CH_2)_n$ 基に結合しない窒素原子上にアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

【0050】尚、本発明化合物の製造方法の出発原料や中間体となった一般式(II)～(VIII)で示される化合物は、一部公知化合物であり、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 18巻, 726頁(1975年); 同, 30巻, 1880頁(1990年); 同, 40巻, 1779頁(1997年)、国際特許公開第97/20820号、ヨーロッパ特許公開第223124号(1987年)等に開示されており、それらに記載の方法に従って製造できる。尚、一部新規の化合物については、その製造方法を参考例として記載した。

【0051】この様にして製造される前記一般式(1)又は(II)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩を有効成分とする医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の経口投与製剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤、外皮用剤、吸入剤等の非経口投与製剤として投与される。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造できる。例えば、経口剤及び坐剤にあつては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、基剤(ポ

リエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼、点耳剤等にあつては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等)、pH調節剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあつては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、綿布等)が使用される。

【0052】本化合物の治療患者への投与量は、患者の症状にもよるが、通常成人の場合、一日量として、経口投与で0.1~1000mg程度、非経口投与で0.01~500mg程度を1日1回又は数回に分けて投与することができる。もっとも、その投与量は治療又は予防の目的、疾患の部位や種類、患者の年齢や症状に応じて、適宜増減することが望ましい。

【0053】

【実施例】以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語はそれぞれ次の意味を表す。Ph:フェニル、Bn:ベンジル、Boc:tert-ブトキシカルボニル、Ac:アセチル、Ms:メタンスルホンル、Ts:p-トルエンスルホンル、Me:メチル、Et:エチル、n-Bu:n-ブチル。

【0054】参考例1

N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンカルボン酸エチル

室温下、イソニベコチン酸エチル7.6g及びトリエチルアミン8.1g、5mlの塩化メチレン750ml溶液に塩化トリフェニルメタン14.9gを3回に分けて添加し16時間攪拌した。反応混合物に水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた褐色液体にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して18.4gの淡黄色結晶を得た。エタノールから再結晶して、融点147.5~148.5℃の無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{31}NO_2$

理論値 C, 81.17; H, 7.32; N, 3.51

実験値 C, 81.19; H, 7.22; N, 3.44

【0055】参考例2

N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンメタノール
氷冷下、水酸化リチウムアルミニウム10.6gの無水テトラヒドロフラン300ml懸濁液中に、N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンカルボン酸エチル11.2gの無水テトラヒドロフラン400ml溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、テトラヒドロフランと10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去し、テトラヒドロフランで洗浄後、合

した濾液を濃縮して得られた無色固体をメタノールで洗浄して、8.4gの無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点92~99.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{31}NO$

理論値 C, 83.99; H, 7.61; N, 3.92

実験値 C, 83.79; H, 7.74; N, 3.94

【0056】参考例2の方法に従って、参考例3の化合物を得た。

【0057】参考例3

10 N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンエタノール

性状 無色液体

NMRスペクトル δ ($CDCl_3$) ppm: 1.26(1H, brs), 1.36(2H, brs), 1.45-1.58(4H, m), 1.67(2H, d, J=12Hz), 3.05(2H, brs), 3.74(2H, t, J=6Hz), 7.14(3H, t, J=7.5Hz), 7.24(6H, t, J=7.5Hz), 7.46(6H, brs)

IRスペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 3416

マスマスペクトル m/z: 371(M⁺)

【0058】参考例4

20 メタンスルホン酸 (N-トリフェニルメチル-4-ビペリジン) メチル

氷冷下、N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンメタノール8.4g及びトリエチルアミン3.6g、2mlの無水テトラヒドロフラン420ml溶液に、塩化メタンスルホンル1.8g、3mlを滴下して、室温で5.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して得られた残渣にイソプロパノールとメタノールの混液を加えて、析出した結晶を濾取後、メタノールで洗浄して9.4gの無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点129.5~134℃の無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{31}NO_2S$

理論値 C, 71.69; H, 6.71; N, 3.22

実験値 C, 71.68; H, 6.47; N, 3.19

【0059】参考例4の方法に従って、参考例5の化合物を得た。

【0060】参考例5

メタンスルホン酸2- (N-トリフェニルメチル-4-ビペリジン) エチル

40 性状 無色結晶

再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

融点: 111.5~114℃

元素分析値 $C_{27}H_{31}NO_2S$

理論値 C, 72.13; H, 6.95; N, 3.12

実験値 C, 72.03; H, 7.12; N, 3.14

【0061】参考例6

4-アジドメチル-N-トリフェニルメチルビペリジン
メタンスルホン酸 (N-トリフェニルメチル-4-ビペリジン) メチル6.0g及びアジ化ナトリウム1.7gの無水N,N-ジメチルホルムアミド300ml懸濁

液を70℃で17時間攪拌した。反応後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた固体を、エタノールと*n*-ヘキサンで順次洗浄して42.6gの無色結晶を得た。メタノールとジエチルエーテルの混液から再結晶して、融点103.5~105.5℃の無色結晶を得た。
 元素分析値 C₂₂H₂₈N₂
 理論値 C, 78.50; H, 6.85; N, 14.65
 実験値 C, 78.45; H, 6.74; N, 14.82

【0062】参考例7

2-(2-アゾドエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル46.7g及びトリエチルアミン3

1.3mlの無水テトラヒドロフラン300ml溶液に、氷冷下塩化メタンスルホン15.8mlを滴下して、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して得られた固体を、*n*-ヘプタンで洗浄して54.4gの無色結晶を得た。次いで、得られた結晶にアジ化ナトリウム22.9g及びN,N-ジメチルホルムアミド320mlを加えて70℃で4時間攪拌した。反応後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して、43.2gの黄色液体を得た。

NMRスペクトル δ (DMSO-*d*₆)ppm: 1.20-1.32(1H, m), 1.40(9H, s), 1.48-1.58(5H, m), 1.60-1.68(1H, m), 1.88-1.96(1H, m), 2.71-2.78(1H, m), 2.28(2H, t, J=6.5Hz), 3.80-3.86(1H, m), 4.19-4.25(1H, m)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹: 2104, 1692

【0063】参考例8

4-オキゾ-1-ピペリジンアセトニトリル

4-ピペリジノン・一塩酸塩・一水和物25.0g、クロロアセトニトリル11.5ml及びジイソプロピルエチルアミン57.0mlのテトラヒドロフラン250ml懸濁液を10時間還流した。反応後不溶物を濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルと

メタノール(10:1)の混液で抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去して褐色結晶を得た。酢酸エチルと*n*-ヘプタンの混液で洗浄して15.7gの淡褐色結晶を得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃)ppm: 2.53(4H, t, J=6Hz), 2.91(4H, t, J=6Hz), 3.66(2H, s)

IRスペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 2232, 1714

マスマスペクトル m/z : 138(9)

【0064】参考例8の方法に従って、参考例9の化合物を得た。

【0065】参考例9

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジンアセトニトリル

性状 無色針状晶

再結晶溶媒: メタノール

融点: 147~148℃

元素分析値 C₁₆H₂₄N₂O₃

理論値 C, 60.23; H, 8.84; N, 17.56

実験値 C, 60.08; H, 8.63; N, 17.55

【0066】参考例10

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンアセトニトリル

メタンスルホン酸(N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン)メチル90.4g、ヨウ化カリウム3.50g及びシアン化ナトリウム20.3gの無水ジメチルスルホキシド400ml懸濁液を、90℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して黄色液体を得た。メタノールを加えて析出した結晶を濾取し、結晶をメタノールで洗浄して70.0gの無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点138~139℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₀H₂₀N₂


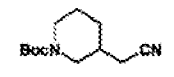
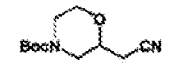
理論値 C, 85.21; H, 7.15; N, 7.64

実験値 C, 85.35; H, 7.26; N, 7.62

【0067】参考例10の方法に従って、参考例11~13の化合物を得た。

【0068】

【表1】

参考例		物性(再結晶溶媒)
11		無色結晶(MeOH-Et ₂ O) mp, 158.5-160.5°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₆ N ₂ 理論値 C, 85.22; H, 7.42; N, 7.36 実験値 C, 85.21; H, 7.52; N, 7.34
12		無色プリズム状結晶(iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp, 48-49°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ 理論値 C, 64.26; H, 8.99; N, 12.49 実験値 C, 64.01; H, 9.24; N, 12.35
13		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 89-90°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ 理論値 C, 58.38; H, 5.02; N, 12.38 実験値 C, 58.31; H, 5.01; N, 12.37

【0069】参考例14

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン酢酸
N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンアセトニトリル 21.2 g, 10%水酸化ナトリウム水溶液 127 ml 及びエタノール 31.2 ml 懸濁液を 7 時間還流した。氷冷下、反応混合物に 10%塩酸を加えて中和し、次いで 10%クエン酸水溶液を加えて pH 4~5 に調整し、析出した結晶を濾取し、水とメタノールで順次洗浄して 23.6 g の無色結晶を得た。メタノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 197~209°C (分解) の無色針状品を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₇NO₂

理論値 C, 81.01; H, 7.06; N, 3.63

実験値 C, 80.85; H, 7.17; N, 3.70

【0070】参考例15

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン酢酸エチル
N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン酢酸 23.6 g, 炭酸カリウム 16.9 g 及び臭化エチル 5.0 ml の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 230 ml 懸濁液を 90°C で 5 時間撹拌した。放冷後、反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して 20.6 g の無色結晶を得た。メタノールとテトラヒドロフランの混液から再結晶して、融点 165~166°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₉NO₂

理論値 C, 81.32; H, 7.56; N, 3.39

実験値 C, 81.08; H, 7.69; N, 3.43

【0071】参考例16

4, 4-エチレンジオキシー-1-ピペリジンアセトニトリル
4-オキソ-1-ピペリジンアセトニトリル 10.0 g, エチレングリコール 22.6 g 及び無水 p-トルエンスルホン酸 0.62 g のトルエン 100 ml 溶液をディーン・スターク脱水装置を付けて 6 時間還流した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去して淡褐色液体を得た。得られた液体を酢酸エチル-n-ヘプタン (1:3) を溶出溶媒としたアルミナカラムク

ロマトグラフィーで精製して、12.8 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm: 1.78 (4H, t, J=6Hz), 2.69 (4H, t, J=6Hz), 3.52 (2H, s), 3.96 (4H, s)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2230, 1094

マスマスペクトル m/z: 182 (M⁺)

【0072】参考例17

4-アミノメチル-N-トリフェニルメチルピペリジン
氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 4.70 g の無水テトラヒドロフラン 250 ml 懸濁液中に、4-アジドメチル-N-トリフェニルメチルピペリジン 47.7 g の無水テトラヒドロフラン 250 ml 溶液を滴下し、室温で 4 時間撹拌した。氷冷下、反応混合物にテトラヒドロフランと 10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去後、テトラヒドロフランで洗浄し、合した濾液と洗液を濃縮して 48.1 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm: 1.14 (1H, brs), 1.36 (2H, brs), 1.48 (2H, qd, J=5, 2.5Hz), 1.68 (2H, d, J=11.5Hz), 2.59 (2H, d, J=6Hz), 3.10 (2H, brs), 7.14 (3H, t, J=7.5Hz), 7.25 (6H, t, J=7.5Hz), 7.47 (6H, brs)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3056, 3028

高分解能マスマスペクトル: C₂₈H₂₉N₃

理論値 m/z: 356.2252

実験値 m/z: 356.2250

【0073】参考例18

4-(2-アミノエチル)-N-トリフェニルメチルピペリジン
氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 21.7 g の無水テトラヒドロフラン 300 ml 懸濁液中に、濃硫酸 28.1 g の無水テトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下して 30 分間撹拌した。次いで氷冷下、N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンアセトニトリル 70.0 g の無水テトラヒドロフラン 300 ml 溶液を滴下して、室温で 6 時間撹拌した。氷冷下、反応混合物にテトラヒドロフランと 10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄

後脱水し、溶媒を留去して71.4gの無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃)ppm: 1.18(1H, brs), 1.35(2H, brs), 1.40(2H, q, J=7.5Hz), 1.48(2H, qd, J=11.5, 3Hz), 1.63(2H, d, J=11.5Hz), 2.67(2H, t, J=7.5Hz), 3.05(2H, brs), 7.14(3H, t, J=7.5Hz), 7.24(6H, t, J=7.5Hz), 7.47(6H, brs)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹: 3060, 3032

高分解能マスペクトル: C₂₈H₃₀N₂

理論値 m/z: 370.2409

実験値 m/z: 370.2400

【0074】参考例18の方法に従って、参考例19の化合物を得た。

【0075】参考例19

4-(3-アミノプロピル)-N-トリフェニルメチルピペリジン

性状 無色液体

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 0.95-1.05(1H, m), 1.19-1.35(6H, m), 1.41(2H, q, J=11.5Hz), 1.62(2H, d, J=11.5Hz), 2.47(2H, t, J=6.5Hz), 2.93(2H, d, J=11.5Hz), 7.15(3H, t, J=7.5Hz), 7.28(6H, t, J=7.5Hz), 7.38(6H, d, J=7.5Hz)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹: 2972, 2920

【0076】参考例20

2-(2-アミノエチル)-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル

2-(2-アジドエチル)-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル43.0g及び5%パラジウム炭素2.1*

* 5gのメタノール215ml懸濁液を、室温で9時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮して37.2gの無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.20-1.30(1H, m), 1.38(9H, s), 1.45-1.58(4H, m), 1.72-1.82(1H, m), 2.34-2.47(2H, m), 2.65-2.76(1H, m), 3.18(2H, t, J=6Hz), 3.78-3.85(1H, m), 4.13-4.20(1H, m)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹: 2976, 2936, 1692

【0077】参考例21

1-(2-アミノエチル)-4,4-エチレンジオキシピペリジン

4,4-エチレンジオキシン-1-ピペリジンアセトニトリル12.7g及びピラネーニッケル1.3ml及び2%アンモニアメタノール溶液113mlの懸濁液を室温、50気圧で20時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られた淡緑色液体をアルミナカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製して、10.1gの無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.58(4H, t, J=6Hz), 2.37(2H, t, J=6.5Hz), 2.42(4H, t, J=6Hz), 2.57(2H, t, J=6.5Hz), 3.84(4H, s)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹: 2956, 2884, 1694

【0078】参考例21の方法に従って、参考例22-25の化合物を得た。

【0079】

【表2】

参考例	物性
22	<p>無色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.02-1.12(1H, m), 1.16-1.50(14H, m), 1.53-1.60(1H, m), 1.70-1.77(1H, m), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 2.75-2.83(1H, m), 3.65-3.78(2H, m)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2980, 2936, 1692</p>
23	<p>青緑色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.40(9H, s), 1.55-2.00(2H, m), 2.50-2.65(1H, m), 2.75-2.90(1H, m), 2.90-3.50(4H, m), 3.60-3.90(3H, m)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 1700</p>
24	<p>暗緑色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 1.15(2H, brs), 1.45(9H, s), 1.85-2.00(2H, m), 2.00-2.20(2H, m), 2.30-2.50(2H, m), 2.60-2.95(4H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.46(1H, brs)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3332, 1692</p>
25	<p>無色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.39(9H, s), 1.58-1.68(1H, m), 1.68-1.90(5H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 3.13-3.22(2H, m), 3.68-3.76(1H, m)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2972, 2876, 1696</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -54.3° (c=0.1, DMSO)</p>

【0080】参考例26

5,7-ジクロロ-6-ニトロチエノ[3,2-b]ピリジン

4,5-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-6-ニトロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-オン24.8g及びオキシ塩化リン87mlの混合物を、60℃で24時間攪拌し

た。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンとメタノール（10：1）の混液に溶解させ水中に注いだ。不溶物を濾去し、有機溶媒層を分取した。水層を更に塩化メチレンとメタノール（10：1）の混液で抽出した。合した有機溶媒層を脱水し、溶媒を留去して褐色結晶を得た。得られた褐色結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサン（1：3）を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、10.6gの淡褐色結晶を得た。*n*-ヘキサンから再結晶して、融点96～97℃の淡褐色結晶を得*

＊た、

NMRスペクトル δ (CDCl₃)ppm: 7.61(1H, d, J=5.5Hz), 8.07(1H, d, J=5.5Hz)

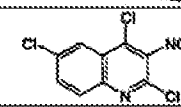
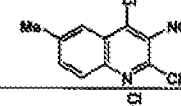
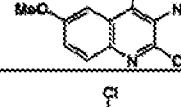
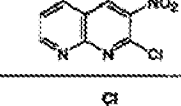
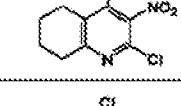
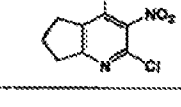
IRスペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 1540, 1368

マッススペクトル m/z : 248, 250, 252(M⁺, 9:6:1)

【0081】参考例26の方法に従って、参考例27～32の化合物を得た。

【0082】

【表3】

参考例	化学構造	物性(再結晶溶媒)
27		淡褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 7.87(1H, d, J=9.25Hz), 8.06(1H, d, J=9Hz), 8.24(1H, d, J=2.5Hz)
28		褐色結晶 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 2.62(3H, s), 7.78(1H, dd, J=8.2Hz), 7.96(1H, d, J=2Hz), 8.05(1H, d, J=9Hz)
29		淡褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 4.01(3H, s), 7.42(1H, d, J=2.5Hz), 7.55(1H, dd, J=9.25Hz), 7.99(1H, d, J=9Hz)
30		黄色結晶(iso-PrOH) mp, 182-183°C 元素分析値 C ₉ H ₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 39.37; H, 1.24; N, 17.22 実験値 C, 39.37; H, 1.02; N, 17.25
31		淡褐色板状晶(<i>n</i> -Hexane) mp, 64-64.5°C 元素分析値 C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 43.75; H, 3.26; N, 11.34 実験値 C, 43.77; H, 3.02; N, 11.44
32		淡黄色板状晶(<i>n</i> -Hexane) mp, 94.5-95.5°C 元素分析値 C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 41.23; H, 2.59; N, 12.02 実験値 C, 41.12; H, 2.64; N, 12.01

【0083】参考例33

2-クロロ-3-ニトロ-4-[2-(*N*-トリフェニルメチル-4-ピペリジル)エチルアミノ]キノリン2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン22.6g及びトリエチルアミン13.0mlのN,N-ジメチルホルムアミド60ml溶液に、氷冷攪拌下、4-(2-アミノエチル)-*N*-トリフェニルメチルピペリジン23.0gのN,N-ジメチルホルムアミド40ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して、26.9gの黄色結晶を得

た。N,N-ジメチルホルムアミドと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点223.5～231℃(分解)の黄色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈ClN₃O₂

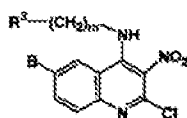
理論値 C, 72.84; H, 5.76; N, 9.71

実験値 C, 72.64; H, 5.80; N, 9.82

【0084】参考例33の方法に従って、参考例34～60の化合物を得た。

【0085】

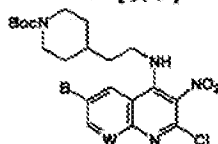
【表4】



参考例	B	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
34	Cl		2	黄色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp, 196.5-199.5°C(分解) 元素分析値 C ₂₅ H ₂₉ Cl ₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 68.74; H, 5.27; N, 9.16 実験値 C, 68.47; H, 5.31; N, 9.18
35	H		1	黄色結晶(MeOH-THF) mp, 214.5-225°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 72.52; H, 5.55; N, 9.95 実験値 C, 72.54; H, 5.62; N, 9.82
36	H		3	黄色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 178.5-183°C(分解) 元素分析値 C ₂₈ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 73.14; H, 5.97; N, 9.48 実験値 C, 73.33; H, 6.04; N, 9.36
37	H		2	黄色結晶(MeOH) mp, 128.5-129.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.01; H, 5.93; N, 13.19 実験値 C, 64.96; H, 6.03; N, 13.27
38	H		0	黄色結晶(AcOEt) mp, 199-202°C(分解) 元素分析値 C ₁₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 56.09; H, 5.79; N, 13.77 実験値 C, 56.04; H, 5.69; N, 13.77

【0086】

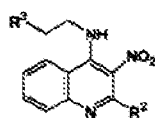
* * 【表5】



参考例	B	W	物性(再結晶溶媒)
39	Cl	CH	黄色結晶(MeOH) mp, 189.5-190.5°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₄ 理論値 C, 53.74; H, 5.56; N, 11.94 実験値 C, 53.61; H, 5.55; N, 11.87
40	Me	CH	黄褐色結晶(MeOH) mp, 185-186°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 58.88; H, 6.51; N, 12.48 実験値 C, 58.72; H, 6.60; N, 12.39
41	MeO	CH	黄褐色結晶(MeOH) mp, 183.5-184.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O ₅ 理論値 C, 56.83; H, 6.29; N, 12.05 実験値 C, 56.90; H, 6.34; N, 12.05
42	H	N	黄色結晶(AcOEt-Et ₂ O) mp, 157.5-161°C 元素分析値 C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 55.11; H, 6.91; N, 16.07 実験値 C, 55.18; H, 6.10; N, 15.88

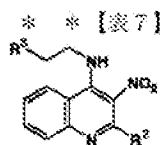
【0087】

【表6】



参考例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
43	Cl		黄色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.133~134°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.88 実験値 C, 57.99; H, 6.34; N, 12.85
44	Me		黄色結晶(EtOH) mp.138~138.5°C 元素分析値 C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄ 理論値 C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52 実験値 C, 63.70; H, 7.49; N, 13.44
45	Cl		黄色針状晶(AcOEt-n-Heptane) mp.148.5~149°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.88 実験値 C, 58.04; H, 6.27; N, 12.87
46	Cl		黄色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.121~122.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.88 実験値 C, 58.04; H, 6.32; N, 12.82
47	Cl		黄色プリズム状晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.155~157°C 元素分析値 C ₂₉ H ₃₆ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 55.11; H, 6.01; N, 16.07 実験値 C, 54.92; H, 5.89; N, 16.00

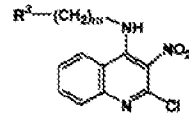
【0088】



参考例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
48	Cl		黄色結晶(MeOH) mp.176.5~177.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ 理論値 C, 54.98; H, 5.77; N, 12.82 実験値 C, 54.85; H, 5.76; N, 12.86
49	Cl		黄色針状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.150~150.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 58.06; H, 6.27; N, 15.57 実験値 C, 55.92; H, 6.19; N, 15.59
50	Me		黄色結晶(AcOEt) mp.151~151.5°C 元素分析値 C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₄ 理論値 C, 61.52; H, 7.27; N, 16.31 実験値 C, 61.33; H, 7.14; N, 16.29
51	Cl		黄色微針状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.119.5~123°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ ・1/4H ₂ O 理論値 C, 54.41; H, 5.45; N, 14.10 実験値 C, 54.60; H, 5.45; N, 14.19

【0089】

【表8】



参考例	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
52		2	黄色プリズム状晶 (AcOEt-n-Heptane) mp.121~123℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 54.78; H, 5.46; N, 15.97 実験値 C, 54.70; H, 5.51; N, 15.93
53		2	黄色結晶(MeOH) mp.123~124℃ 元素分析値 C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 53.50; H, 5.09; N, 16.64 実験値 C, 53.44; H, 4.94; N, 16.60
54		3	黄褐色結晶(MeOH) mp.153~154℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 54.78; H, 5.46; N, 15.97 実験値 C, 54.79; H, 5.36; N, 15.95
55		2	黄褐色結晶(MeOH) mp.145~146℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 57.40; H, 5.72; N, 16.73 実験値 C, 57.23; H, 5.75; N, 16.74
56		2	黄色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.102.5~103℃ 元素分析値 C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 56.16; H, 5.34; N, 17.47 実験値 C, 56.14; H, 5.37; N, 17.41

【0090】

* * 【表9】

参考例		物性(再結晶溶媒)
57		黄色プリズム状晶 (iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp.96~98℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.07; H, 5.99; N, 13.31 実験値 C, 57.04; H, 5.92; N, 13.26 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -87.3° (c=0.1, DMSO)
58		淡黄色結晶(MeOH) mp.135~135.5℃ 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.46; H, 7.12; N, 12.76 実験値 C, 57.33; H, 7.15; N, 12.74
59		赤色液体 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆) ppm: 0.98(2H, q, J=12.5Hz), 1.20~1.30(1H, m), 1.41(2H, s), 1.59(2H, d, J=12.5Hz), 2.04(2H, quin, J=8Hz), 2.50~2.72(4H, m), 2.79(2H, s, J=8Hz), 2.93(2H, t, J=8Hz), 3.21(2H, q, J=6.5Hz), 3.89(2H, d, J=12.5Hz), 8.52(1H, t, J=6.5Hz) IR スペクトル ν (Bq.) cm ⁻¹ : 1688, 1526, 1366
60		橙色結晶(iso-PrOH) mp.148.5~150℃ 元素分析値 C ₁₈ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ S 理論値 C, 51.75; H, 5.71; N, 12.71 実験値 C, 51.64; H, 5.80; N, 12.69

【0091】 参考例61

ルメチルー4-ビペリジル) エチルアミノ] キノリン

3-アミノ-2-クロロ-4-[2-(N-トリブフェニル)エチルアミノ]キノリン 50 塩化ニッケル・六水和物 6.56 g 及びメタノール 2

2. 3mlのテトラヒドロフラン100ml溶液中に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム2.09gを添加した後、2-クロロ-3-ニトロ-4-〔2-〔N-トリフェニルメチル-4-ピペリジル〕エチルアミノ〕キノリン31.9gのテトラヒドロフラン300ml懸濁液を加えた。続いて、水素化ホウ素ナトリウム8.35gを4回に分けて添加し、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水50mlを加え、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた淡緑色液体を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液*

*から固化させ、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して20.1gの淡緑色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶し、融点116~121℃の淡緑色結晶を得た。

元素分析値 C₃₅H₃₄ClN₄

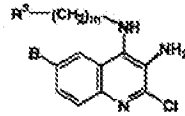
理論値 C, 76.83; H, 6.45; N, 10.24

実験値 C, 76.74; H, 6.54; N, 10.17

【0092】参考例61の方法に従って、参考例62~88の化合物を得た。

【0093】

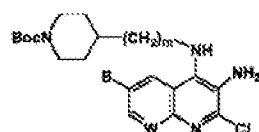
【表10】



参考例	B	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
62	Cl		2	無色結晶(EtOH) mp, 197~198.5℃ 元素分析値 C ₃₅ H ₃₄ ClN ₄ 理論値 C, 72.28; H, 5.89; N, 9.63 実験値 C, 72.45; H, 6.17; N, 9.34
63	H		1	褐色液体 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.20-1.45(3H, m), 1.49(2H, q, J=11.5Hz), 1.72(2H, d, J=11.5Hz), 3.18(2H, t, J=7Hz), 4.89(2H, s), 5.09(1H, t, J=7Hz), 7.14(3H, t, J=7.5Hz), 7.27(6H, t, J=7.5Hz), 7.35-7.45(8H, m), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3356, 3056
64	H		3	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 149~158℃ 元素分析値 C ₃₈ H ₃₈ ClN ₄ 理論値 C, 77.05; H, 6.65; N, 9.98 実験値 C, 76.93; H, 6.81; N, 9.97
65	H		2	褐色液体 NMR スペクトル δ (ODCl ₃)ppm: 1.20-1.50(3H, m), 1.60(2H, q, J=7.5Hz), 1.66(2H, d, J=11Hz), 1.94(2H, t, J=11Hz), 2.88(2H, d, J=11Hz), 3.27(2H, q, J=7.5Hz), 3.49(2H, s), 3.79(1H, t, J=7.5Hz), 4.08(2H, brs), 7.20-7.35(5H, m), 7.45(1H, td, J=8, 1.5Hz), 7.49(1H, td, J=8, 1.5Hz), 7.74(1H, dd, J=8, 1.5Hz), 7.89(1H, dd, J=8, 1.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3360 マスペクトル m/z: 384, 398(M ⁺ , 3:1)

【0094】

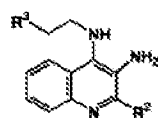
【表11】



参考 例	B	W	m	物性(再結晶溶媒)
66	H	OH	0	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.167-167.5℃ 元素分析値 C ₁₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 60.55; H, 6.69; N, 14.87 実験値 C, 60.47; H, 6.83; N, 14.81
67	Cl	CH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.154-155.5℃ 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 57.40; H, 6.42; N, 12.75 実験値 C, 57.31; H, 6.37; N, 12.69
68	Me	CH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.129-129.5℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 63.07; H, 7.46; N, 13.37 実験値 C, 63.02; H, 7.56; N, 13.33
69	MeO	CH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.140.5-141℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₂₉ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 60.75; H, 7.18; N, 12.88 実験値 C, 60.61; H, 7.17; N, 12.81
70	H	N	2	褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.14(2H,qd,J=12.3Hz),1.40-1.48(11H,m),1.50-1.70(8H,m),2.67(2H,t,J=12Hz),3.40(2H,t,J=7.5Hz),4.07(3H,brs),7.38(1H,dd,J=8.5,4.5Hz),8.29(1H,dd,J=8.5,2Hz),8.81(1H,dd,J=4.5,2Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3344,2928,1894 マススペクトル m/z:405,407(M ⁺ ,3:1)

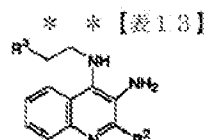
【0095】

【表12】



参考例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
71	Cl		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.115.5-116°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 61.99; H, 7.28; N, 13.73
72	Me		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.132.5-134.5°C 元素分析値 C ₂₅ H ₃₇ N ₂ O ₂ 理論値 C, 68.72; H, 8.39; N, 14.57 実験値 C, 68.65; H, 8.65; N, 14.48
73	Cl		無色プリズム状結晶 (iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp.108-110°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 62.18; H, 7.42; N, 13.81
74	Cl		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.104-106°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 62.11; H, 7.35; N, 13.78
75	Cl		無色プリズム状結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.128-128.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₈ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 59.19; H, 6.85; N, 17.25 実験値 C, 59.16; H, 6.84; N, 17.15

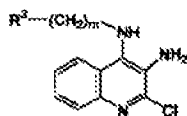
【0096】



参考例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
76	Cl		緑色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.47(9H,s),1.78(2H,q,J=6Hz),2.69(1H,brs),2.99(1H,brs),3.30-3.40(1H,m),3.50-3.55(1H,m),3.55-3.70(2H,m),3.75-4.05(3H,m),4.27(2H,brs),7.40-7.50(2H,m),7.80(1H,d,J=7.5Hz),7.90(1H,d,J=7.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3356,1696 マスペクトル m/z:406,408(M ⁺ ,3:1)
77	Cl		褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.40-1.55(2H,m),1.46(9H,s),2.00-2.05(2H,m),2.15-2.25(2H,m),2.45(2H,t,J=5.5Hz),2.80-2.90(2H,m),3.35(2H,t,J=5.5Hz),3.53(1H,brs),4.34(1H,brs),4.49(1H,brs),7.40-7.50(2H,m),7.85-7.90(2H,m) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3356,1694 マスペクトル m/z:419,421(M ⁺ ,3:1)
78	Me		緑色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.40-1.60(2H,m),1.46(9H,s),2.00-2.10(2H,m),2.10-2.25(2H,m),2.46(2H,t,J=5.5Hz),2.64(3H,s),2.85-2.90(2H,m),3.25(2H,t,J=5.5Hz),3.54(1H,brs),4.13(2H,brs),4.49(1H,brs),7.39(1H,t,J=8.5Hz),7.44(1H,t,J=8.5Hz),7.89(1H,d,J=8.5Hz),7.91(1H,d,J=8.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3352,1704 マスペクトル m/z:399(M ⁺)

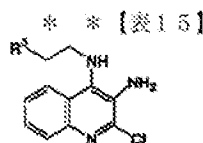
【0097】

50 【表14】



参考例	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
79		2	無色板状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.104~105℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 61.45; H, 6.96; N, 14.33 実験値 C, 61.49; H, 6.81; N, 14.35 比旋光度 [α] _D ²⁰ : -20.9° (c=0.1, DMSO)
80		2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.85.5~89℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₂₂ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 59.58; H, 6.39; N, 15.44 実験値 C, 59.30; H, 6.87; N, 15.30
81		2	無色結晶(AcOEt) mp.126~128℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O 理論値 C, 59.80; H, 6.80; N, 17.46 実験値 C, 59.71; H, 6.87; N, 17.32
82		2	黄褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:2.49(2H,t,J=5Hz), 2.50~2.60(4H,m), 3.30~3.40(2H,m), 3.75~3.85(4H,m), 4.39(1H,brs), 4.50(2H,brs), 7.44(1H,td,J=8.5,1Hz), 7.48(1H,td,J=8.5,1Hz), 7.89(1H,d,J=8.5,1Hz), 7.91(1H,dd,J=8.5,1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3348
83		3	黄褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.89(2H,quin,J=6Hz), 2.45~2.60(4H,m), 2.63(2H,t,J=6Hz), 3.30(2H,t,J=6Hz), 3.78(4H,t,J=4.5Hz), 4.50(3H,brs), 7.44(1H,td,J=7.5,1Hz), 7.47(1H,td,J=7.5,1Hz), 7.83(1H,dd,J=7.5,1Hz), 7.90(1H,dd,J=7.5,1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3344 マスペクトル m/z:320,322(M ⁺ , 3:1)

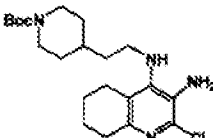
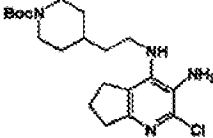
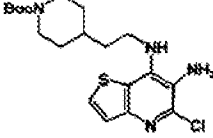
【0098】



参考例	R ³	物性
84		緑褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.45~1.60(2H,m), 1.60~1.70(4H,m), 2.35~2.60(4H,m), 2.39(2H,t,J=5Hz), 3.37(2H,t,J=5Hz), 4.31(1H,brs), 4.67(2H,brs), 7.44(1H,td,J=7.1Hz), 7.47(1H,td,J=7.1Hz), 7.87(1H,dd,J=7.1Hz), 7.94(1H,dd,J=7.1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3432,3340 マスペクトル m/z:304,306(M ⁺ , 3:1)
85		緑褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.80~1.90(4H,m), 2.57(2H,t,J=5.5Hz), 2.60~2.70(4H,m), 3.40(2H,t,J=5.5Hz), 4.27(3H,brs), 7.43(1H,td,J=7.5,2Hz), 7.46(1H,td,J=7.5,2Hz), 7.87(1H,dd,J=7.5,2Hz), 7.93(1H,dd,J=7.5,2Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3436,3348 マスペクトル m/z:290,292(M ⁺ , 3:1)

【0099】

【表16】

参考例		物性(再結晶溶媒)
86		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.130.5~131.5℃ 元素分析値 C ₂₁ H ₂₈ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 61.67; H, 8.13; N, 13.70 実験値 C, 61.52; H, 8.29; N, 13.65
87		無色結晶(ClCH ₂ CH ₂ Cl-iso-Pr ₂ O) mp.141.5~142.5℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 60.82; H, 7.91; N, 14.18 実験値 C, 60.63; H, 7.60; N, 14.03
88		灰色結晶(AcOEt) mp.168~169℃ 元素分析値 C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S 理論値 C, 55.53; H, 5.62; N, 13.63 実験値 C, 55.54; H, 5.87; N, 13.63

【0100】実施例1

4-クロロ-1-〔2-〔N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル〕エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

3-アミノ-2-クロロ-4-〔2-〔N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル〕エチルアミノ〕キノリン19.9g, オルトギ酸エチル24.1ml及びp-トルエンスルホン酸・一水和物0.68gのトルエン200ml溶液を6時間還流した。放冷後析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して16.4gの無色結晶を得た。メタノールとテトラヒドロフランの混液から再結晶して、融点229~234.5℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈ClN₄

理論値 C, 77.61; H, 5.97; N, 10.06

実験値 C, 77.50; H, 5.98; N, 9.95

【0101】実施例2

4-クロロ-2-トリフルオロメチル-1-〔2-〔N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル〕エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

3-アミノ-2-クロロ-4-〔2-〔N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル〕エチルアミノ〕キノリン2.50g及びトリエチルアミン0.76mlの無水テトラヒドロフラン60ml溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物0.63mlの無水テトラヒドロフラン40ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去し、残渣に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去した。得られた淡黄色固体3.03g及びp-トルエンスルホン酸・一水和物0.30gのトルエン100ml溶液を20時間還流した。反応後溶媒を留去し、残渣にメタノール及びアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、1.79gの無色

結晶を得た。

NMRスペクトル δ(DMSO-d₆)ppm: 1.35-1.55(3H, m), 1.59(2H, q, J=11Hz), 1.77(2H, d, J=11Hz), 1.80-1.90(2H, m), 2.98(2H, hrs), 4.75(2H, t, J=8.5Hz), 7.17(3H, t, J=8Hz), 7.30(6H, t, J=8Hz), 7.41(6H, brs), 7.84(1H, td, J=7.5, 2Hz), 7.87(1H, td, J=7.5, 2Hz), 8.16(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.34(1H, dd, J=7.5, 2Hz)

【0102】実施例3

4-〔2-〔4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔(3-アミノ-2-メチルキノリン-4-イル)アミノ〕エチル〕-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル0.65g, ベンズアルデヒド0.29g及び2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン0.08gのテトラヒドロフラン5ml溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して赤褐色液体を得た。得られた液体を、酢酸エチル-n-ヘプタン(1:1)を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.55gの無色固体を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点146~146.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈N₄O₂

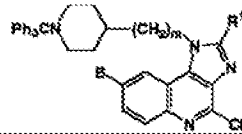
理論値 C, 74.01; H, 7.28; N, 11.91

実験値 C, 73.95; H, 7.54; N, 11.84

【0103】実施例1~3の方法に従って、実施例4~72の化合物を得た。

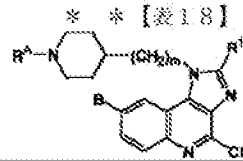
【0104】

【表17】



実施例	R ¹	B	m	物性(再結晶溶媒)
4	H	H	1	無色結晶(MeOH) mp.232-239℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ 理論値 C, 77.40; H, 5.79; N, 10.32 実験値 C, 77.35; H, 5.79; N, 10.19
5	Ph	H	1	淡黄色結晶(AcOEt) mp.185-188℃(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ 理論値 C, 79.53; H, 5.70; N, 9.05 実験値 C, 79.29; H, 5.74; N, 9.05
6	H	Cl	2	無色結晶(MeOH) mp.286-288℃(分解) 元素分析値 C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ 理論値 C, 73.08; H, 5.45; N, 9.47 実験値 C, 73.15; H, 5.54; N, 9.41
7	Ph	H	2	淡黄色結晶(CH ₂ Cl ₂ -EtOH) mp.246.5-249℃ 元素分析値 C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ 理論値 C, 79.86; H, 5.89; N, 8.85 実験値 C, 79.55; H, 6.12; N, 8.71
8	Ph	H	3	無色結晶(AcOEt) mp.227.5-231℃(分解) 元素分析値 C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 79.24; H, 6.11; N, 8.60 実験値 C, 79.26; H, 6.09; N, 8.55

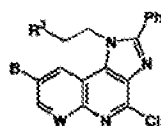
【0105】



実施例	R ¹	B	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
9	H	H	Bn	2	無色結晶(AcOEt) mp.124.5-125℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₂₂ ClN ₄ 理論値 C, 71.19; H, 6.22; N, 13.84 実験値 C, 71.22; H, 5.97; N, 13.78
10	Ph	H	Boc	0	無色結晶(AcOEt-MeOH) mp.250-255℃(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 67.45; H, 5.88; N, 12.10 実験値 C, 67.42; H, 5.88; N, 12.02
11	H	H	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp.188-189℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 63.68; H, 6.56; N, 13.50 実験値 C, 63.45; H, 6.60; N, 13.40
12	Ph	Cl	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp.192-193℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 64.00; H, 5.75; N, 10.66 実験値 C, 64.04; H, 5.59; N, 10.61
13	Ph	Me	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp.182.5-183.5℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.97; H, 6.58; N, 11.09 実験値 C, 68.91; H, 6.41; N, 11.06

【0106】

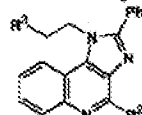
50 【表19】



実施例	B	R ¹	W	物性(再結晶溶媒)
14	MeO		CH	無色結晶(AcOEt) mp.188.5-189.5℃ 元素分析値 C ₂₅ H ₃₂ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 66.85; H, 6.38; N, 10.75 実験値 C, 66.79; H, 6.42; N, 10.70
15	H		N	無色結晶(MeOH) mp.225.5-227.5℃(分解) 元素分析値 C ₂₇ H ₃₀ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.85; H, 6.21; N, 14.21
16	H		CH	無色結晶(AcOEt-n-Heptane) mp.159-161℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.36; H, 6.27; N, 11.37
17	H		CH	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.154.5-156℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.59; H, 6.15; N, 11.38
18	H		CH	無色結晶(AcOEt) mp.166.5-167.5℃ 元素分析値 C ₂₆ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.50; H, 6.43; N, 11.32

【0107】

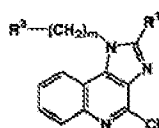
* * 【表20】



実施例	R ²	R ¹	物性(再結晶溶媒)
19	Cl		無色微針状晶(AcOEt) mp.186.5-187.5℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₃₀ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.97; H, 6.31; N, 14.18
20	Cl		無色結晶(MeOH) mp.195.5-196.5℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.78; H, 5.93; N, 11.36 実験値 C, 65.73; H, 5.86; N, 11.38
21	Cl		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.181.5-182℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.46; H, 6.37; N, 13.84 実験値 C, 66.42; H, 6.33; N, 13.69
22	Me		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.164.5-165℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂ 理論値 C, 71.72; H, 7.26; N, 14.42 実験値 C, 71.40; H, 7.24; N, 14.28

【0108】

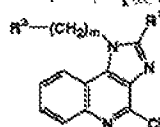
【表21】



実施例	R ¹	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
23	Ph		2	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 185~188°C 元素分析値 C ₂₆ H ₂₆ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.88; H, 5.61; N, 12.48 実験値 C, 66.59; H, 5.63; N, 12.45
24	Ph		2	無色結晶(iso-PrOH) mp, 164~170°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O 理論値 C, 67.89; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 67.62; H, 5.71; N, 13.63
25	Ph		2	淡黄褐色結晶(AcOEt) mp, 182~183°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O+1/4H ₂ O 理論値 C, 66.49; H, 5.45; N, 14.10 実験値 C, 66.26; H, 5.50; N, 14.03
26	H		3	淡褐色結晶(AcOEt) mp, 130.5~131.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O 理論値 C, 61.72; H, 5.79; N, 16.94 実験値 C, 61.72; H, 5.76; N, 16.90
27	Ph		3	淡褐色結晶(MeOH) mp, 183.5~184.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O 理論値 C, 67.89; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 67.91; H, 5.66; N, 13.80

【0109】

* * 【表22】



実施例	R ¹	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
28	H		2	淡褐色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 105~105.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₈ ClN ₄ 理論値 C, 64.86; H, 5.08; N, 17.80 実験値 C, 64.83; H, 5.11; N, 17.72
29	Ph		2	淡褐色結晶(MeOH) mp, 226~227°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.44; H, 5.98; N, 14.29
30	H		2	褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.80~1.90 (4H, m), 2.58~2.76 (4H, m), 3.14~3.22 (2H, m), 4.78~4.91 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=6.5Hz), 7.72 (1H, t, J=6.5Hz), 8.13 (1H, s), 8.22 (2H, d, J=6.5Hz) マスペクトル m/z: 300.302 (M ⁺ , 3:1)
31	Ph		2	淡褐色結晶(MeOH) mp, 191~192°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ 理論値 C, 70.11; H, 5.62; N, 14.87 実験値 C, 70.00; H, 5.65; N, 14.88

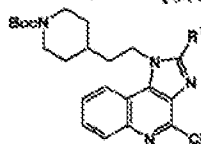
【0110】

【表23】

実施例		物性(再結晶溶媒)
32		無色無晶形固体 NMR スペクトル δ (DMSO- d_6)ppm: 0.99 (3H, brs), 1.32 (3H, brs), 1.68 (2H, brs), 2.13 (1H, brs), 2.49 (3H, s), 4.62-4.72 (2H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.74-7.82 (4H, m), 8.13 (1H, dd, J=8, 1.5 Hz), 8.42 (1H, d, J=8 Hz) IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1690 マスペクトル m/z: 476, 478 (M^+ , 3:1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -60.2° (c=0.1, DMSO)
33		無色結晶(AcOEt) mp. 215-218°C (分解) 元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 67.93; H, 7.13; N, 11.32 実験値 C, 67.70; H, 7.17; N, 11.23
34		無色結晶(MeOH-iso-PrOH) mp. 185-188°C 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 67.42; H, 6.91; N, 11.65 実験値 C, 67.31; H, 6.66; N, 11.57
35		褐色結晶(AcOEt) mp. 199-200°C 元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 理論値 C, 62.83; H, 5.88; N, 11.27 実験値 C, 62.74; H, 5.83; N, 11.16

【0111】

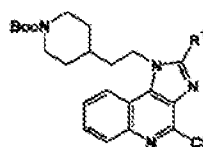
* * 【表24】



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
36	Me	淡褐色結晶(iso-PrOH) mp. 202-203°C 元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 64.40; H, 6.81; N, 13.06 実験値 C, 64.39; H, 7.04; N, 12.95
37	n-Bu	無色結晶(AcOEt-iso-Pr₂O) mp. 159.5-160.5°C 元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 66.30; H, 7.49; N, 11.89 実験値 C, 66.16; H, 7.53; N, 11.82
38		無色結晶(iso-PrOH) mp. 174-175°C 元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 理論値 C, 67.05; H, 7.54; N, 11.17 実験値 C, 67.08; H, 7.47; N, 10.92
39	Bn	無色結晶(AcOEt-iso-Pr₂O) mp. 165-166.5°C 元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 68.97; H, 6.59; N, 11.09 実験値 C, 68.93; H, 6.72; N, 10.99
40		無色結晶(AcOEt) mp. 218-220.5°C (分解) 元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 理論値 C, 69.08; H, 6.47; N, 10.74 実験値 C, 69.25; H, 6.41; N, 10.68

【0112】

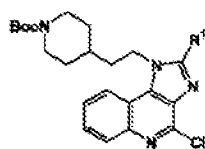
【表25】



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
41		無色結晶(MeOH) mp, 137-142°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 67.76; H, 6.67; N, 10.80 実験値 C, 67.82; H, 6.49; N, 10.82
42		無色結晶(MeOH) mp, 153.5-157°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 66.85; H, 6.38; N, 10.75 実験値 C, 66.84; H, 6.54; N, 10.78
43		無色結晶(AcOEt) mp, 160-161°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C, 65.78; H, 5.96; N, 10.96 実験値 C, 65.57; H, 5.67; N, 10.84
44		無色微針状晶(AcOEt-n-Heptane) mp, 180-182°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.07; H, 5.94; N, 11.01 実験値 C, 66.10; H, 5.71; N, 11.08
45		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 126-129.5°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.07; H, 5.94; N, 11.01 実験値 C, 66.06; H, 5.78; N, 11.01

【0113】

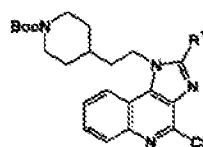
【表 2 6】



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
46		無色結晶(iso-PrOH) mp.199.5-200°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₇ ClF ₃ N ₄ O ₂ 理論値 C, 59.74; H, 4.83; N, 9.95 実験値 C, 59.61; H, 4.89; N, 9.90
47		無色結晶(iso-PrOH) mp.216.5-217.5°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₃ ClF ₅ N ₄ O ₂ 理論値 C, 57.89; H, 4.51; N, 9.64 実験値 C, 57.88; H, 4.56; N, 9.62
48		無色結晶(AcOEt) mp.198.5-200.5°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₆ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.77; H, 5.99; N, 14.25
49		無色プリズム状晶 (AcOEt-n-Heptane) mp.182-183°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₆ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.95; H, 6.26; N, 14.24
50		無色プリズム状晶(AcOEt) mp.213-214°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₆ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.87; H, 6.20; N, 14.23

【0114】

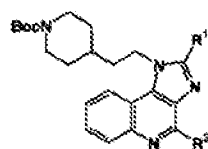
【表27】



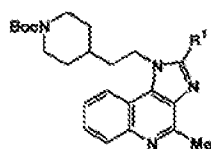
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
51		無色結晶(MeOH) mp.179-186℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S 理論値 C, 64.85; H, 5.19; N, 10.43 実験値 C, 64.82; H, 5.45; N, 10.37
52		無色結晶(iso-PrOH) mp.203-203.5℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₀ ClF ₃ N ₄ O ₂ 理論値 C, 62.31; H, 5.41; N, 10.02 実験値 C, 62.24; H, 5.42; N, 9.99
53		無色結晶(AcOEt) mp.224-225℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 72.01; H, 6.22; N, 9.88 実験値 C, 72.02; H, 6.21; N, 9.92
54		無色結晶(iso-PrOH) mp.197-198℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 70.03; H, 6.05; N, 9.61 実験値 C, 69.83; H, 6.08; N, 9.58
55		無色結晶(MeOH) mp.196.5-197℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 64.93; H, 6.08; N, 11.65 実験値 C, 64.83; H, 6.27; N, 11.69

【0115】

【表28】



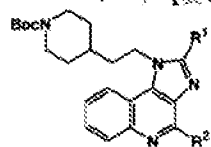
実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
56		Me	淡黄色結晶(iso-PrOH) mp.185.5-186℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 70.41; H, 7.00; N, 12.16 実験値 C, 70.32; H, 7.19; N, 12.13
57		Cl	無色結晶(MeOH) mp.151.5-153℃ 元素分析値 C ₂₆ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ S 理論値 C, 62.83; H, 5.88; N, 11.27 実験値 C, 62.77; H, 6.01; N, 11.24
58		Me	淡黄色結晶(iso-PrOH) mp.181.5-182.5℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ S 理論値 C, 68.04; H, 6.77; N, 11.75 実験値 C, 67.86; H, 6.99; N, 11.63
59		Cl	無色結晶(AcOEt) mp.197-198℃ 元素分析値 C ₂₆ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ S 理論値 C, 60.29; H, 5.67; N, 14.06 実験値 C, 59.98; H, 5.54; N, 13.84
60		Me	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.191-193℃ 元素分析値 C ₂₆ H ₃₁ N ₄ O ₂ S 理論値 C, 65.38; H, 6.54; N, 14.66 実験値 C, 65.34; H, 6.53; N, 14.43



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
61		黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.06-1.09(2H,m), 1.30-1.40(1H,m), 1.40-1.45(2H,m), 1.44(9H,s), 1.82-1.90(2H,m), 2.55-2.62(2H,m), 3.05(3H,s), 4.00-4.10(2H,m), 4.62(2H,t, J=7.5Hz), 7.27-7.30(2H,m), 7.61(1H,t, J=7Hz), 7.67-7.71(3H,m), 8.14(1H,d, J=7.5Hz), 8.24(1H,d, J=7.5Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1692 マスペクトル m/z: 488(M ⁺)
62		無色結晶(AcOEt) mp, 195-198°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ 理論値 C, 62.14; H, 5.21; N, 9.39 実験値 C, 62.07; H, 5.25; N, 9.34
63		淡黄色結晶(AcOEt) mp, 199.5-200.5°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ 理論値 C, 71.31; H, 7.05; N, 14.85 実験値 C, 71.37; H, 7.14; N, 14.83
64		無色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 177.5-179°C 元素分析値 C ₃₀ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₂ 理論値 C, 66.90; H, 6.18; N, 10.40 実験値 C, 66.89; H, 6.08; N, 10.37
65		淡褐色結晶(AcOEt) mp, 193-194°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₂ N ₃ O ₂ 理論値 C, 70.56; H, 7.24; N, 15.24 実験値 C, 70.61; H, 7.16; N, 15.21

【0117】

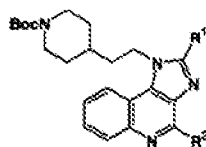
* * 【表30】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
66		Cl	無色結晶(EtOH) mp, 240-241°C(分解) 元素分析値 C ₂₅ H ₂₃ ClN ₃ O ₂ 理論値 C, 62.43; H, 6.08; N, 17.47 実験値 C, 62.49; H, 6.02; N, 17.51
67		Me	無色結晶(EtOH) mp, 228.5-230°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ 理論値 C, 67.80; H, 7.00; N, 18.25 実験値 C, 67.72; H, 6.93; N, 18.24
68		Me	褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.10-1.20(2H,m), 1.46(9H,s), 1.40-1.60(3H,m), 1.90-1.98(2H,m), 2.60-2.70(2H,m), 3.04(3H,s), 3.86(3H,s), 4.05-4.15(2H,m), 4.74(2H,t, J=8Hz), 5.30(1H,t, J=2.5Hz), 5.52(1H,d, J=2.5Hz), 6.88(1H,s), 7.60(1H,t, J=8Hz), 7.67(1H,t, J=8Hz), 8.16(1H,d, J=8Hz), 8.23(1H,d, J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1688 マスペクトル m/z: 473(M ⁺)

【0118】

50 【表31】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
69		Cl	黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.05-1.15(2H,m), 1.40-1.50(3H,m), 1.45(9H,s), 1.83-1.90(2H,m), 2.32(3H,s), 2.60-2.70(2H,m), 4.00-4.10(2H,m), 4.60-4.65(2H,m), 7.06(1H,d,J=5.5Hz), 7.51(1H,d,J=5.5Hz), 7.68-7.75(2H,m), 8.16(1H,d,J=7.5Hz), 8.24(1H,d,J=7.5Hz)
70		Cl	淡黄色結晶(EtOH) mp, 192-193°C 元素分析値 C ₂₇ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ S·5/4H ₂ O 理論値 C, 60.77; H, 6.33; N, 10.50 実験値 C, 60.82; H, 6.08; N, 10.17
71		Me	黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.02-1.08(2H,m), 1.44(9H,s), 1.44-1.50(3H,m), 1.80-1.90(2H,m), 2.31(3H,s), 2.60-2.70(2H,m), 3.05(3H,s), 4.00-4.05(2H,m), 4.59(2H,t,J=7.5Hz), 7.06(1H,d,J=5.5Hz), 7.49(1H,d,J=5.5Hz), 7.60-7.65(2H,m), 8.14(1H,d,J=8Hz), 8.23(1H,d,J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1688 マスマスペクトル m/z: 480(M ⁺)
72		Me	淡黄色結晶(AcOEt) mp, 141-142°C 元素分析値 C ₂₈ H ₃₃ N ₄ O ₂ S·1/4H ₂ O 理論値 C, 67.92; H, 7.02; N, 11.31 実験値 C, 67.86; H, 6.84; N, 11.25

【0119】実施例73

4-[2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリルアミノ)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.60g 及びトリホスゲン 0.44g の1,2-ジクロロエタン 10ml 溶液にトリエチルアミン 0.41ml を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去し、残液をジイソプロピルエーテルで洗浄して0.57gの無色結晶を得た。1,2-ジクロロエタンから再結晶して、融点222~223℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₁ClN₄O₂

理論値 C, 61.32; H, 6.32; N, 13.00

実験値 C, 61.15; H, 6.34; N, 13.00

【0120】実施例74

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メタンスルフィニルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.40g の1,2-ジクロロエタン 20ml 溶液に、

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.63g の1,4-ジオキサン 18ml 懸濁液に、過ヨウ素酸ナトリウム 0.38g の水 6ml 溶液を滴下して、50℃で13時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を1,2-ジクロロエタン-メタノール(10:1)を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して0.47gの無色固体を得た。イソプロパノールと水の混液から再結晶して、融点183~186℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₃₀H₂₉ClN₄O₂S·1/4H₂O

理論値 C, 62.46; H, 6.06; N, 10.05

実験値 C, 62.33; H, 5.90; N, 9.91

【0121】実施例75

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.40g の1,2-ジクロロエタン 20ml 溶液に、 α -クロロ過安息香酸 0.40g を少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に10%水酸化ナトリウム水

溶液を加えて中和し、1, 2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルとジエチルエーテルの混液で洗浄して0.42gの無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点149~156℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{18}ClN_2O_2S \cdot 1/4H_2O$

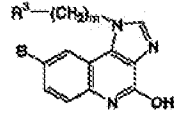
理論値 C, 60.72 ; H, 5.89 ; N, 9.77

実験値 C, 60.72 ; H, 5.81 ; N, 9.67

【0122】実施例76

4-ヒドロキシ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン*



実施例	B	R ¹	m	物性(再結晶溶媒)
77	Cl		2	無色結晶(MeOH) mp.269-280℃(分解) 元素分析値 $C_{24}H_{23}ClN_4O$ 理論値 C, 68.48; H, 5.99; N, 13.31 実験値 C, 68.32; H, 6.07; N, 13.29
78	H		1	無色結晶[塩酸塩] NMR スペクトル δ (DMSO- d_6)ppm:1.56(2H,q,J=11.5Hz),1.74(2H,d,J=11.5Hz),2.10-2.25(1H,m),2.78(2H,q,J=11.5Hz),3.24(2H,d,J=11.5Hz),4.54(2H,d,J=7.5Hz),7.29(1H,t,J=8Hz),7.49(1H,d,J=8Hz),7.60(1H,t,J=8Hz),8.00(1H,d,J=8Hz),8.38(1H,s),8.84(1H,brs),8.95(1H,brs),11.62(1H,s) IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} :3544,3228,1692 マスマスペクトル m/z :282(M ⁺)
79	H		1	無色結晶[塩酸塩] NMR スペクトル δ (DMSO- d_6)ppm:1.85-1.85(4H,m),2.00-2.15(1H,m),2.84(2H,q,J=12Hz),3.30(2H,d,J=12Hz),4.18(2H,d,J=5Hz),4.51(2H,d,J=7.5Hz),7.27(1H,t,J=6.5Hz),7.40-7.80(7H,m),7.97(1H,d,J=8Hz),8.31(1H,s),10.83(1H,brs),11.58(1H,s) IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} :3416,1672 マスマスペクトル m/z :372(M ⁺)

【0125】実施例80

4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル4.46g, フェノール10.1g及び水酸化カリウム1.80gの混合物を、120℃で7時間撹拌した。反応混合物に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去して褐色液体を得

た。871mgと6規定塩酸2.5mlの1, 4-ジオキサン8ml溶液を3時間還流した。反応混合物を10%水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、炭酸カリウムを加えて、1, 2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を脱水後、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、522mgの淡褐色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点242.5~244℃の淡褐色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{18}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$

理論値 C, 73.28 ; H, 6.55 ; N, 14.86

実験値 C, 73.32 ; H, 6.45 ; N, 14.77

【0123】実施例76の方法に従って、実施例77~79の化合物を得た。

【0124】

【表32】

た。得られた褐色液体を酢酸エチルを抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3.59gの無色固体を得た。酢酸エチルとn-ヘキサンとの混液から再結晶して、融点130.5~132.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{18}N_4O_2$

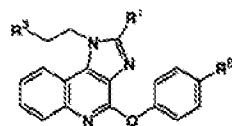
理論値 C, 71.16 ; H, 6.83 ; N, 11.86

実験値 C, 71.16 ; H, 7.10 ; N, 11.69

【0126】実施例80の方法に従って、実施例81~87の化合物を得た。

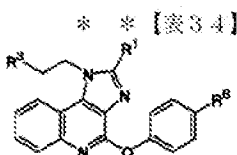
【0127】

【表33】



実施例	R ¹	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
81	H		H	無色結晶(MeOH) mp, 152.5~153.5℃ 元素分析値 C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O 理論値 C, 77.89; H, 6.54; N, 12.11 実験値 C, 78.00; H, 6.29; N, 12.05
82	H		H	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 187~188.5℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ 理論値 C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52 実験値 C, 72.35; H, 6.26; N, 13.42
83	H		F	無色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp, 206.5~208℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₂₈ FN ₄ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C, 69.07; H, 5.85; N, 12.89 実験値 C, 69.11; H, 5.74; N, 12.85
84	Ph		H	無色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 205~207.5℃ 元素分析値 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 74.53; H, 6.25; N, 11.21 実験値 C, 74.52; H, 6.37; N, 11.10

【0128】



実施例	R ¹	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
85	H		F	無色結晶(AcOEt-n-Hexane) mp, 133.5~135.5℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₃ 理論値 C, 68.55; H, 6.37; N, 11.42 実験値 C, 68.37; H, 6.47; N, 11.25
86	Ph		H	無色結晶(iso-PrOH) mp, 207~208℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₃ 理論値 C, 74.43; H, 6.61; N, 10.21 実験値 C, 74.38; H, 6.68; N, 10.14
87	H		H	淡紫色結晶 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆) ppm: 1.64~1.72(4H, m), 2.55~2.58(4H, m), 2.58(2H, t, J=7Hz), 4.80(2H, t, J=7Hz), 7.25~7.31(3H, m), 7.45~7.49(2H, m), 7.53~7.60(2H, m), 7.72(1H, d, J=7Hz), 8.29(1H, d, J=7Hz), 8.37(1H, s) マスマスペクトル m/z: 358(M ⁺)

【0129】実施例88

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 4.40g と酢酸アンモニウム 3.4、5g の混合物を、140℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた残

渣を、塩化メチレン-メタノール (100:1~20:1) を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 1.88g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 193~193.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈N₄O₂

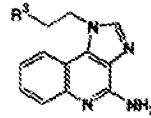
理論値 C, 66.81; H, 7.39; N, 17.71

実験値 C, 66.93; H, 7.48; N, 17.66

【0130】実施例88の方法に従って、実施例89~92の化合物を得た。

【0131】

【表 3.5】



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
89		無色結晶(EtOH) mp, 191.5~192°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₇ N ₃ 理論値 C, 74.77; H, 7.06; N, 18.17 実験値 C, 74.87; H, 7.18; N, 18.06
90		無色結晶(MeOH) mp, 231.5~232.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O 理論値 C, 67.63; H, 6.87; N, 20.76 実験値 C, 67.46; H, 6.79; N, 20.83
91		無色結晶(EtOH) mp, 166~167°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ 理論値 C, 65.37; H, 6.86; N, 19.06 実験値 C, 65.52; H, 6.76; N, 18.83
92		淡黄色結晶[フマル酸塩](DMF-iso-Pr ₂ O) mp, 195~197°C(分解) 元素分析値 C ₁₅ H ₁₉ N ₃ ·C ₄ H ₂ O ₄ ·5/4H ₂ O 理論値 C, 57.20; H, 6.12; N, 16.68 実験値 C, 57.20; H, 6.23; N, 16.53

【0132】実施例93

4-〔2-〔4-(4-ジメチルアミノ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔4-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.69 g 及び 50%ジメチルアミン水溶液 7 ml の混合物を、封管中、外温 80°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。残渣をイソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して 0.52 g の無色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点 170.5~171.5°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₆N₄O₂

理論値 C, 72.12; H, 7.46; N, 14.02

実験値 C, 71.95; H, 7.72; N, 13.83

【0133】実施例94

4-〔2-〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸

tert-ブチル

4-〔2-〔4-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.80 g 及び N-メチルピペラジン 1 ml の混合物を、80°C で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン (1:3~1:1) を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルと n-ヘプタンの混液で洗浄して 0.74 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 140~141°C の無色針状晶を得た。

元素分析値 C₃₀H₃₆N₄O₂

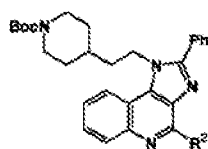
理論値 C, 71.45; H, 7.63; N, 15.15

実験値 C, 71.23; H, 7.65; N, 14.99

【0134】実施例93及び94の方法に従って、実施例95~102の化合物を得た。

【0135】

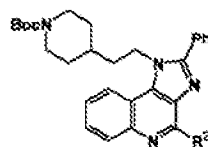
【表 3.6】



実施例	R²	物性(再結晶溶媒)
95	NHMe	無色結晶(iso-PrOH) mp.161-162°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 70.42; H, 7.34; N, 14.16 実験値 C, 70.31; H, 7.23; N, 13.95
96		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.162-162.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 71.51; H, 7.36; N, 13.45 実験値 C, 71.73; H, 7.35; N, 13.09
97		無色針状晶(MeOH) mp.171-172°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ 理論値 C, 73.44; H, 7.68; N, 12.98 実験値 C, 73.44; H, 7.88; N, 12.93
98		無色結晶(iso-PrOH) mp.189-190°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ 理論値 C, 70.95; H, 7.28; N, 12.93 実験値 C, 71.22; H, 7.47; N, 12.94
99	NHBn	淡褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm.0.99-1.06(2H,m),1.25-1.40(3H,m),1.43(8H,s),1.80-1.90(2H,m),2.50-2.60(2H,m),3.95-4.05(2H,m),4.59(2H,t,J=7.5Hz),4.96(2H,d,J=5.5Hz),6.11(1H,t,J=5.5Hz),7.24-7.28(1H,m),7.30-7.35(3H,m),7.48(2H,d,J=7.5Hz),7.50-7.55(4H,m),7.60-7.65(2H,m),7.94-7.96(2H,m) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ :3438,1690 マスマスペクトル m/z:561(M ⁺)

【0136】

【表37】



実施例	R ²	物性
100		淡黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.00~1.08(2H, m), 1.30~1.35(1H, m), 1.38~1.42(2H, m), 1.43(9H, s), 1.83~1.90(2H, m), 2.57(2H, bra), 3.98(2H, bra), 4.61(2H, t, J=7.5Hz), 4.99(2H, d, J=6Hz), 7.33~7.35(1H, m), 7.39(2H, d, J=6Hz), 7.51~7.59(4H, m), 7.64~7.67(2H, m), 7.88~7.89(1H, m), 7.95~7.97(1H, m), 8.53(2H, d, J=5Hz) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 3428, 1692 マスマスペクトル m/z: 562(M ⁺)
101		淡褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 0.98~1.06(2H, m), 1.25~1.40(3H, m), 1.43(9H, s), 1.80~1.85(2H, m), 2.50~2.60(2H, m), 3.79(3H, s), 3.90~4.00(2H, m), 4.59(2H, t, J=7.5Hz), 4.87(2H, d, J=5.5Hz), 6.05(1H, bra), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.5Hz), 7.51~7.60(4H, m), 7.60~7.65(2H, m), 7.94(2H, d, J=8.5Hz) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 3432, 1692 マスマスペクトル m/z: 591(M ⁺)
102		無色無晶形固体 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 0.87(2H, q, J=5Hz), 1.20~1.35(3H, m), 1.36(9H, s), 1.75(2H, q, J=7.5Hz), 2.54(2H, t, J=12.5Hz), 3.77(2H, d, J=12.5Hz), 4.64(2H, t, J=7.5Hz), 6.99(1H, t, J=8Hz), 7.34(2H, t, J=8Hz), 7.44(1H, t, J=7.5Hz), 7.56(1H, t, J=7.5Hz), 7.60~7.67(3H, m), 7.78~7.82(2H, m), 7.87(1H, d, J=7.5Hz), 8.16(1H, d, J=7.5Hz), 8.24(2H, d, J=8Hz), 9.03(1H, s) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 2932, 1692 マスマスペクトル m/z: 547(M ⁺)

【0137】実施例103

4-アミノ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジン)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩

4-[2-[4-(4-メトキシベンジルアミノ)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル0.30g及びトリフルオロ酢酸9mlの混合物を、外温65℃で6時間撹拌した。反応液を濃縮し、残液にイソプロパノールを加えて析出した結晶を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.31gの淡黄色結晶を得た。エタノールとイソプロパノールの混液から再結晶して、融点223~224℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈N₄・2CF₃CO₂H・H₂O

理論値 C, 52.51; H, 4.73; N, 11.34

実験値 C, 52.61; H, 4.45; N, 11.61

【0138】実施例104

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ピペリジノン

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-

4-エチレンジオキシピペリジン0.39g及び濃硫酸4mlの混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH11に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去して0.42gの無色液体を得た。得られた液体を酢酸エチル-n-ヘプタン(1:1)を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、0.32gの無色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点163~165℃の無色針状品を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈ClN₄O

理論値 C, 68.23; H, 5.23; N, 13.94

実験値 C, 68.26; H, 5.31; N, 13.78

【0139】実施例105

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ピペリジノン オキシム

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ピペリジノン0.20g、塩酸ヒドロキシルアミン0.04g、酢酸ナトリウム0.09g及びメタノール4mlの混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残

液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去して0.25gの無色固体を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点201~207℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{10}H_{10}ClN_2O \cdot 1/2H_2O$

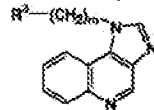
理論値 C, 64.41; H, 5.40; N, 16.33

実験値 C, 64.75; H, 5.32; N, 16.09

【0140】実施例106

4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジんカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジんカルボン酸tert-ブチル0.80g及び5% *



実施例	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
107		1	無色結晶[塩酸塩](MeOH) mp, 258~261℃(分解) 元素分析値 $C_{19}H_{23}N_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 理論値 C, 53.79; H, 6.21; N, 15.68 実験値 C, 53.48; H, 6.14; N, 15.67
108		2	無色結晶[塩酸塩](MeOH-ClCH ₂ CH ₂ Cl) mp, 220~233℃(分解) 元素分析値 $C_{17}H_{23}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ 理論値 C, 56.36; H, 6.40; N, 15.46 実験値 C, 56.36; H, 6.18; N, 15.35
109		2	無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 225~238℃(分解) 元素分析値 $C_{21}H_{29}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/8H_2O$ 理論値 C, 61.27; H, 7.41; N, 13.61 実験値 C, 61.03; H, 7.44; N, 13.50

【0143】実施例110

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩及びフマル酸塩

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン3.64g、メタノール30ml及びトリフルオロ酢酸10mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して、淡褐色結晶(トリフルオロ酢酸塩)を得た。得られた結晶に酢酸エチルを加え、水で抽出した後、水層を10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH11に調整し、1,2-ジクロロエタンとメタノールの混液から抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して1.74gの無色液体を得た。無色液体の一部を常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶して、融点257~265℃(分解)の無色結晶を得た。同様にして、常法によりフマル酸塩とし、メタノールから再結晶して、融点185.5~18

*パラジウム炭素0.30gのメタノール80ml懸濁液を、常圧で12時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン(1:1~4:1)を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.49gの淡黄色結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点138~139℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2O_2$

理論値 C, 73.66; H, 7.06; N, 12.27

実験値 C, 73.46; H, 7.21; N, 12.17

【0141】実施例106の方法に従って、実施例107~109の化合物を得た。

【0142】

【表38】

6.5℃(分解)の無色結晶を得た。

塩酸塩:

元素分析値 $C_{20}H_{20}ClN_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

理論値 C, 62.02; H, 5.88; N, 12.58

実験値 C, 62.08; H, 5.77; N, 12.60

フマル酸塩:

元素分析値 $C_{20}H_{20}ClN_2 \cdot C_4H_2O_4 \cdot H_2O$

理論値 C, 61.77; H, 5.57; N, 10.67

実験値 C, 62.04; H, 5.40; N, 10.70

【0144】実施例111

4-フェノキシ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩

4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジんカルボン酸tert-ブチル0.30gの塩化メチレン10ml溶液に室温下、トリフルオロ酢酸1mlを加えて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた淡黄色固体を、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次

洗浄して、0.36gの無色結晶を得た。塩化メチレンとエタノールの混液から再結晶して、融点211~216℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{18}N_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/8H_2O$

理論値 C, 61.44; H, 5.21; N, 11.46

実験値 C, 61.26; H, 5.05; N, 11.47

【0145】実施例112

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・メタンスルホン酸塩

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル1,20gの1,2-ジクロロエタン12ml溶液に、メタンスルホン酸1,2mlを加えて、室温で5分間攪拌した。反応混合物にイソプロパノールとエタノールを加えて析出した結晶を濾取し、1.24gの無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点256~270℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{25}H_{26}ClN_4 \cdot 2CH_3SO_3H$

理論値 C, 49.35; H, 5.18; N, 11.99

実験値 C, 49.60; H, 5.11; N, 12.16

*【0146】実施例113

4-アミノ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル1,57gと塩化水素酢酸エチル溶液40mlの混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を脱水後溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、1.01gの淡褐色結晶を得た。得られた結晶を塩化メチレン-メタノール(40:1~20:1)を溶出溶媒とするアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶を得た。常法により塩酸塩とし、エタノールから再結晶して、融点243~244℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{22}N_4 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$

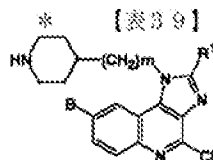
理論値 C, 59.12; H, 6.86; N, 20.28

実験値 C, 59.10; H, 6.83; N, 20.30

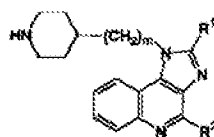
20. 【0147】実施例110~113の方法に従って、実施例114~186の化合物を得た。

【0148】

【表39】

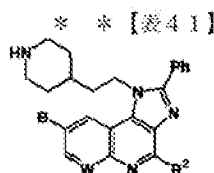


実施例	R ¹	B	m	物性(再結晶溶媒)
114	Ph	H	0	無色結晶(CICH ₂ CH ₂ Cl-AcOEt) mp.253-256℃(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₈ ClN ₄ 理論値 C, 69.51; H, 5.28; N, 15.44 実験値 C, 69.29; H, 5.19; N, 15.27
115	H	H	1	無色結晶[塩酸塩](MeOH-EtOH) mp.273-286℃(分解) 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ ·2HCl 理論値 C, 51.42; H, 5.12; N, 14.99 実験値 C, 51.47; H, 5.08; N, 14.85
116	Ph	H	1	無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp.268-271.5℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ ·1/2C ₄ H ₂ O ₄ ·3/2H ₂ O 理論値 C, 62.40; H, 5.67; N, 12.13 実験値 C, 62.52; H, 5.28; N, 12.15
117	H	H	2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.258-267℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ ·HCl 理論値 C, 58.13; H, 5.74; N, 15.95 実験値 C, 57.88; H, 5.46; N, 15.78
118	H	Cl	2	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.204-207.5℃ 元素分析値 C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·1/4H ₂ O 理論値 C, 48.78; H, 4.20; N, 11.98 実験値 C, 48.78; H, 4.34; N, 11.89



実施例	R ¹	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
119	OH	Cl	2	淡褐色結晶(CICH ₂ CH ₂ Cl-MeOH) mp.240~245℃(分解) 元素分析値 C ₁₁ H ₁₀ ClN ₄ O·1/2H ₂ O 理論値 C, 60.09; H, 5.93; N, 16.49 実験値 C, 60.32; H, 5.72; N, 16.41
120	Me	Cl	2	淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.201~202℃ 元素分析値 C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·5/4H ₂ O 理論値 C, 51.82; H, 5.31; N, 12.04 実験値 C, 51.82; H, 5.12; N, 12.22
121	CF ₃	Cl	2	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.233~235℃ 元素分析値 C ₁₂ H ₈ ClF ₃ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 48.35; H, 3.85; N, 11.28 実験値 C, 48.31; H, 3.88; N, 11.21
122	Ph	H	2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.191.5~192.5℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₁₆ N ₄ ·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 61.74; H, 6.31; N, 12.52 実験値 C, 61.69; H, 6.51; N, 12.44
123	Ph	Cl	3	無色微針状結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.260~263℃(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₁₅ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 60.17; H, 5.05; N, 10.80 実験値 C, 59.94; H, 5.08; N, 10.80

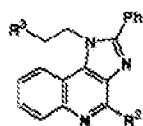
【0150】



実施例	R ²	B	W	物性(再結晶溶媒)
124	Me	H	OH	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.199~201℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₁₉ N ₄ ·HCl·7/2H ₂ O 理論値 C, 61.33; H, 7.29; N, 11.92 実験値 C, 61.21; H, 7.26; N, 11.80
125	Cl	Cl	CH	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.249~253℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 55.67; H, 4.30; N, 10.39 実験値 C, 55.75; H, 4.00; N, 10.47
126	Cl	Me	CH	無色微針状結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.255~262℃(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₁₅ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 60.17; H, 5.05; N, 10.80 実験値 C, 59.95; H, 5.03; N, 10.79
127	Cl	MeO	CH	淡黄色結晶(EtOH) mp.169~170℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O·1/2H ₂ O 理論値 C, 67.05; H, 6.10; N, 13.03 実験値 C, 67.32; H, 6.06; N, 13.02
128	Cl	H	N	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.260~268℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₂ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 56.98; H, 4.58; N, 13.84 実験値 C, 56.76; H, 4.47; N, 13.82

【0151】

50 【表42】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
129	Cl		無色プリズム状結晶(MeOH) mp, 191-193°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.70; H, 6.08; N, 14.28
130	Cl		無色結晶(AcOEt) mp, 156.5-157.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.64; H, 5.92; N, 14.21
131	Cl		無色結晶(EtOH) mp, 159-171°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O 理論値 C, 67.26; H, 5.39; N, 14.26 実験値 C, 67.31; H, 5.55; N, 14.32
132	Cl		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (iso-PrOH) mp, 158-163°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅ ·2CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 49.06; H, 4.42; N, 10.60 実験値 C, 49.04; H, 4.41; N, 10.73
133	Me		淡褐色結晶(AcOEt) mp, 88-89°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₇ N ₅ ·H ₂ O 理論値 C, 71.44; H, 7.24; N, 17.26 実験値 C, 71.25; H, 7.23; N, 17.03

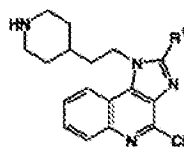
【0152】

* * 【表43】

実施例		物性(再結晶溶媒)
134		無色微針状結晶[フマル酸塩](EtOH) mp, 281-272°C(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ ·1/2C ₄ H ₂ O ₄ ·5/2H ₂ O 理論値 C, 60.06; H, 5.88; N, 11.67 実験値 C, 60.07; H, 5.89; N, 11.60 比旋光度 [α] _D ²⁰ : -12.0° (c=0.1, DMSO)
135		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 215-221°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₇ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 59.00; H, 5.55; N, 11.01 実験値 C, 58.85; H, 5.63; N, 11.05
136		淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-PrOH) mp, 225-232°C(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 58.24; H, 5.29; N, 11.32 実験値 C, 58.09; H, 5.29; N, 11.32
137		淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 224-224.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ S·CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 51.35; H, 4.68; N, 10.41 実験値 C, 51.65; H, 4.32; N, 10.16

【0153】

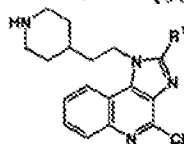
【表44】



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
138	<i>n</i> -Bu	無色結晶(AcOEt) mp, 130~131°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ 理論値 C, 68.00; H, 7.34; N, 15.10 実験値 C, 67.76; H, 7.59; N, 14.86
139		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 138~138.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ ·3/2CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O 理論値 C, 53.29; H, 5.59; N, 9.56 実験値 C, 53.23; H, 5.33; N, 9.56
140	Bn	淡褐色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 230~234°C(分解) 元素分析値 C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 70.40; H, 6.28; N, 13.68 実験値 C, 70.41; H, 6.27; N, 13.54
141		淡黄色結晶[メタンスルホン酸塩](MeOH) mp, 198~207°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₁₅ ClN ₄ ·2CH ₃ SO ₃ H·H ₂ O 理論値 C, 51.71; H, 5.62; N, 8.93 実験値 C, 51.59; H, 5.42; N, 8.87

【0154】

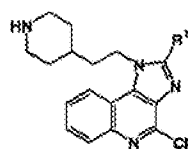
* * 【表4.5】



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
142		無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp, 224~229°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ ·C ₄ H ₂ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 62.39; H, 5.80; N, 10.39 実験値 C, 62.46; H, 5.51; N, 10.42
143		無色結晶[フマル酸塩](EtOH) mp, 213.5~216°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O·C ₄ H ₂ O ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 62.10; H, 5.49; N, 10.35 実験値 C, 61.94; H, 5.45; N, 10.30
144		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 253~257°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ S·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 55.76; H, 4.86; N, 10.00 実験値 C, 55.67; H, 4.59; N, 9.99
145		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 218~225°C(分解) 元素分析値 C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ OS·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 55.07; H, 4.62; N, 9.88 実験値 C, 54.91; H, 4.68; N, 9.77
146		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 270~277°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 53.56; H, 4.49; N, 9.61 実験値 C, 53.51; H, 4.50; N, 9.62

【0155】

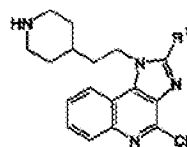
50 【表4.6】



実施例	R'	物性(再結晶溶媒)
147		無色結晶[フマル酸塩](EtOH) mp.192~198℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 59.81; H, 5.07; N, 10.33
148		無色結晶[フマル酸塩](MeOH-iso-PrOH) mp.184~187℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 60.00; H, 4.91; N, 10.34
149		無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp.204~209℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 59.53; H, 4.92; N, 10.41
150		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.260~263℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₁₈ ClF ₄ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O 理論値 C, 50.47; H, 3.73; N, 9.42 実験値 C, 50.33; H, 3.53; N, 9.51
151		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.258~261℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₁₇ ClF ₅ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 50.48; H, 3.22; N, 9.42 実験値 C, 50.28; H, 3.28; N, 9.46

【0156】

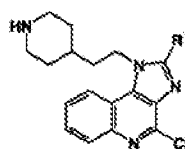
【表47】



実施例	R'	物性(再結晶溶媒)
152		無色結晶[メタンスルホン酸塩](EtOH) mp.195-202℃(分解) 元素分析値 $C_{22}H_{22}ClN_4 \cdot CH_3SO_3H \cdot 5/4H_2O$ 理論値 C, 54.11; H, 5.63; N, 13.72 実験値 C, 54.13; H, 5.45; N, 13.63
153		無色結晶[フマル酸塩](MeOH-EtOH) mp.181-185.5℃(分解) 元素分析値 $C_{22}H_{22}ClN_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ 理論値 C, 59.37; H, 5.37; N, 13.31 実験値 C, 59.37; H, 5.11; N, 13.37
154		淡黄色微針状品[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.197.5-204℃(分解) 元素分析値 $C_{22}H_{22}ClN_4 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/4H_2O$ 理論値 C, 58.47; H, 4.64; N, 13.72 実験値 C, 58.45; H, 4.58; N, 13.72
155		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.250-255℃(分解) 元素分析値 $C_{20}H_{20}ClN_4 \cdot CF_3CO_2H$ 理論値 C, 64.08; H, 4.88; N, 9.84 実験値 C, 63.81; H, 4.92; N, 9.63
156		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.144.5-145.5℃ 元素分析値 $C_{20}H_{20}ClN_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot 3/2H_2O$ 理論値 C, 59.66; H, 5.01; N, 8.98 実験値 C, 59.44; H, 4.71; N, 9.04

【0157】

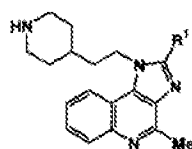
【表48】



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
157		淡緑色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 174~175°C 元素分析値 C ₂₄ H ₁₂ ClF ₂ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·5/4H ₂ O 理論値 C, 52.44; H, 4.32; N, 9.41 実験値 C, 52.54; H, 4.19; N, 9.53
158		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 231~241°C(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₁ ClN ₄ O·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 54.82; H, 4.80; N, 11.12 実験値 C, 54.73; H, 4.42; N, 11.21
159		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 256~261°C(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₁ ClN ₄ S·CF ₃ CO ₂ H·1/4H ₂ O 理論値 C, 53.59; H, 4.40; N, 10.87 実験値 C, 53.53; H, 4.33; N, 10.90
160		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 270~273°C(分解) 元素分析値 C ₂₀ H ₁₂ ClN ₅ ·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 52.44; H, 4.60; N, 16.68 実験値 C, 52.15; H, 4.74; N, 16.85
161		淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH-Et ₂ O) mp, 203~203.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₁₂ ClN ₅ S·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 51.61; H, 4.13; N, 13.68 実験値 C, 51.48; H, 4.22; N, 13.52

【0158】

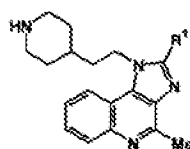
【表49】



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
162		淡黄色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp. 245-249°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 60.70; H, 6.05; N, 11.80 実験値 C, 60.81; H, 5.93; N, 11.72
163		無色結晶[塩酸塩](EtOH) NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.30-1.40(2H, m), 1.55-1.70(1H, m), 1.70-1.80(4H, m), 2.65-2.80(2H, m), 3.10-3.25(2H, m), 3.17(3H, s), 4.73(2H, t, J=7.5 Hz), 7.97(1H, t, J=7.5 Hz), 8.04(1H, t, J=7.5 Hz), 8.55-8.65(2H, m), 8.84(1H, brs), 9.06(1H, brs)
164		淡褐色結晶(AcOEt) mp. 176-177.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ N ₄ 理論値 C, 74.36; H, 6.78; N, 18.85 実験値 C, 74.09; H, 6.90; N, 18.69
165		無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-PrOH) mp. 300°C以上 元素分析値 C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₄ ·2HCl·1/2H ₂ O 理論値 C, 57.70; H, 5.42; N, 10.77 実験値 C, 57.72; H, 5.12; N, 10.79
166		淡黄色結晶(iso-PrOH) mp. 166-167°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O·H ₂ O 理論値 C, 69.82; H, 6.92; N, 14.80 実験値 C, 69.53; H, 6.97; N, 14.59

【0159】

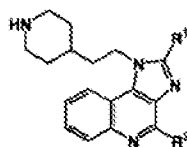
【表50】



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
167		無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp. 218~219℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₂₄ N ₄ ·3HCl 理論値 C, 53.68; H, 5.79; N, 17.89 実験値 C, 53.63; H, 6.01; N, 17.89
168		淡黄色結晶[塩酸塩](MeOH) mp. 293~298℃(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₂₂ N ₄ S·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 53.84; H, 5.81; N, 14.95 実験値 C, 53.59; H, 5.71; N, 14.82
169		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp. 196~199℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₂₄ N ₄ S·2HCl·3H ₂ O 理論値 C, 52.48; H, 6.41; N, 11.13 実験値 C, 52.44; H, 6.68; N, 11.13
170		淡黄色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp. 228~229℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₆ N ₄ S·3/2CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 54.73; H, 5.03; N, 9.82 実験値 C, 54.46; H, 4.91; N, 10.00
171		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp. 274~277℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ S·2HCl·5/4H ₂ O 理論値 C, 56.84; H, 6.33; N, 11.53 実験値 C, 56.79; H, 6.11; N, 11.51

【0160】

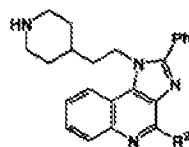
【表51】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
172		Cl	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 189-190°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ S ₂ ·3/2CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 51.59; H, 4.24; N, 9.63 実験値 C, 51.54; H, 4.28; N, 9.65
173		Cl	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 194-195°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₂ ClN ₄ S ₂ ·5/4CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 53.18; H, 4.42; N, 10.12 実験値 C, 53.18; H, 4.39; N, 10.39
174		Me	淡褐色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 245.5-246.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₄ N ₄ ·2HCl·3/2H ₂ O 理論値 C, 57.52; H, 8.58; N, 15.24 実験値 C, 57.65; H, 8.33; N, 15.23
175		Me	淡褐色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 224-225°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₄ N ₄ ·2HCl·5/2H ₂ O 理論値 C, 56.21; H, 6.97; N, 14.25 実験値 C, 55.95; H, 6.70; N, 14.23
176	H		無色プリズム状結晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH-iso-Pr ₂ O) mp, 189.5-192.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ FN ₄ O·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 59.52; H, 4.80; N, 11.11 実験値 C, 59.41; H, 4.89; N, 11.16

【0161】

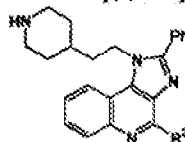
【表52】



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
177	OPh	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.214.5-215.5℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 65.14; H, 5.28; N, 9.80 実験値 C, 65.40; H, 5.07; N, 9.85
178	NHPh	無色結晶(MeOH-iso-PrOH) mp.191-194℃ 元素分析値 C ₂₅ H ₂₀ N ₄ 理論値 C, 77.82; H, 6.53; N, 15.65 実験値 C, 77.76; H, 6.59; N, 15.56
179	NHMe	淡黄色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp.208-210℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₂₂ N ₄ ·2HCl·7/4H ₂ O 理論値 C, 58.83; H, 6.69; N, 14.29 実験値 C, 58.88; H, 6.51; N, 14.13
180	NMe ₂	無色結晶[塩酸塩](MeOH) mp.205-208.5℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₂₀ N ₄ ·2HCl·5/2H ₂ O 理論値 C, 58.02; H, 7.01; N, 13.53 実験値 C, 58.01; H, 7.02; N, 13.50
181		無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.210-212℃ 元素分析値 C ₂₆ H ₂₂ N ₄ ·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 62.15; H, 6.62; N, 13.94 実験値 C, 61.89; H, 6.44; N, 13.85

【0162】

* * 【表53】



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
182	NHBn	無色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp.244-245℃ 元素分析値 C ₃₀ H ₂₄ N ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 65.75; H, 6.35; N, 12.78 実験値 C, 65.81; H, 6.13; N, 12.68
183		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.190-193℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₂₀ N ₄ ·3HCl·2H ₂ O 理論値 C, 57.29; H, 6.13; N, 13.82 実験値 C, 57.46; H, 5.98; N, 13.77
184		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.231.5-232℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₂₄ N ₄ ·3HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 58.23; H, 6.72; N, 14.55 実験値 C, 58.12; H, 6.93; N, 14.46
185		無色針状結晶[塩酸塩](EtOH) mp.187-189℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₂₂ N ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 63.93; H, 6.99; N, 13.31 実験値 C, 64.05; H, 6.93; N, 13.32
186		無色結晶[塩酸塩](EtOH-iso-PrOH) mp.184-185℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O·2HCl·3/2H ₂ O 理論値 C, 59.89; H, 6.70; N, 12.93 実験値 C, 59.72; H, 6.64; N, 12.85

【0163】実施例187

1-〔2-(N-α-ブチル-4-ピペリジル)エチル〕
-4-クロロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン
・塩酸塩

4-クロロ-1-〔2-(4-ピペリジル)エチル〕-
1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン・トリフルオロ
酢酸塩1.20g及び炭酸カリウム0.77gのN,N-
ジメチルホルムアミド6ml懸濁液中に室温下、臭化α-
ブチル0.30mlを滴下し、5時間撹拌した。反応混合
物に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10に
調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩
水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して0.92gの淡
黄色液体を得た。得られた液体をテトラヒドロフランに
溶解しシリカゲルを用いて濾過し、濾液を濃縮して0.
87gの無色固体を得た。常法により塩酸塩とし、メタ
ノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点144
~158℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₆ClN₄・2HCl・1/2H₂O

理論値 C, 55.70; H, 6.68; N, 12.37

実験値 C, 55.80; H, 6.65; N, 12.44

*【0164】実施例188

1-〔2-(N-アセチル-4-ピペリジル)エチル〕
-4-クロロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン
4-クロロ-1-〔2-(4-ピペリジル)エチル〕-
1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン・トリフルオロ
酢酸塩0.60gのピリジン4ml溶液中に、無水酢酸2
mlを加えて、室温下1時間撹拌した。反応後溶媒を留去
し、残液にイソプロパノールとジイソプロピルエーテル
を加え、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテ
ルで洗浄して0.45gの無色結晶を得た。塩化メチレ
ンとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融
点183~186.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₆ClN₄O

理論値 C, 63.95; H, 5.93; N, 15.70

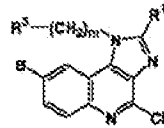
実験値 C, 63.81; H, 5.87; N, 15.61

【0165】実施例187及び188の方法に従って、
実施例189~194の化合物を得た。

【0166】

【表54】

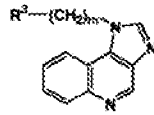
*20



実施例	R ¹	B	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
189	Ph	H		2	無色結晶(iso-PrOH) mp.167-168℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ 理論値 C, 71.19; H, 8.22; N, 13.84 実験値 C, 71.00; H, 8.18; N, 13.56
190	H	Cl		2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.235-246℃(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ ・HCl・1/4H ₂ O 理論値 C, 60.01; H, 5.35; N, 11.66 実験値 C, 60.01; H, 5.62; N, 11.67
191	H	H		1	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.248-257℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ ・HCl・1/4H ₂ O 理論値 C, 63.96; H, 5.72; N, 12.97 実験値 C, 63.98; H, 5.80; N, 12.93
192	Ph	H		2	無色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp.154.5-160℃ 元素分析値 C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O・1/8H ₂ O 理論値 C, 69.00; H, 5.85; N, 12.87 実験値 C, 68.78; H, 5.78; N, 12.71

【0167】

【表55】



実施例	R²	n	物性(再結晶溶媒)
193		1	無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-Pr₂O) mp. 269-280°C(分解) 元素分析値 C₂₃H₂₈N₄·2HCl·3/4H₂O 理論値 C, 62.37; H, 8.26; N, 12.65 実験値 C, 62.36; H, 8.45; N, 12.80
194		2	無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-Pr₂O) mp. 150-156°C(分解) 元素分析値 C₂₄H₂₆N₄·2HCl·1/2H₂O 理論値 C, 63.71; H, 6.46; N, 12.38 実験値 C, 63.90; H, 6.68; N, 12.11

【0168】実施例195

4-クロロ-1-[2-[N-(4-フルオロフェニル
スルホニル)-4-ピペリジル]エチル]-1H-イミ
ダゾ[4,5-c]キノリン

4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-
1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ
酢酸塩0.50g及び炭酸カリウム0.32gのN,N-
ジメチルホルムアミド2ml懸濁液中に室温下、塩化p-
フルオロベンゼンスルホニル0.23gのN,N-ジメ
チルホルムアミド3ml溶液を滴下して5時間攪拌した。
反応混合物に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてp
H:10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と
飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して0.3
5gの無色固体を得た。メタノールとエタノールと水の
混液から再結晶して、融点175~178.5℃の無色
結晶を得た。

元素分析値 C₁₈H₁₆ClFN₄O₂S

理論値 C, 58.41; H, 4.69; N, 11.85

実験値 C, 58.43; H, 4.52; N, 11.88

【0169】実施例196

1-[2-(N-メタンスルホニル-4-ピペリジル)
エチル]-4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]
キノリン4-フェノキシ-1-[2-(4-ピペリ
ジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリ
ン・トリフルオロ酢酸塩1.00g及びトリエチルアミ
ン0.57mlの塩化メチレン10ml溶液に室温下、塩化
メタンスルホニル0.16mlを滴下して1.5時間攪拌
した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し
た。抽出液を水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して無色液
体を得た。得られた無色液体を、酢酸エチルで固化さ
せ、ジエチルエーテルで洗浄して、0.80gの無色結
晶を得た。塩化メチレンと酢酸エチルの混液から再結晶
して、融点173.5~176℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₈H₁₆N₄O₂S

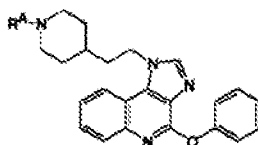
理論値 C, 63.98; H, 5.82; N, 12.44

実験値 C, 64.01; H, 5.96; N, 12.28

【0170】実施例196の方法に従って、実施例19
7~199の化合物を得た。

【0171】

【表56】



実施例	R ^A	物性(再結晶溶媒)
197	Ts	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 201.5-202°C 元素分析値 C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S 理論値 C, 68.42; H, 5.74; N, 10.64 実験値 C, 68.46; H, 5.83; N, 10.53
198	EtO ₂ C	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 132-133°C 元素分析値 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ 理論値 C, 70.25; H, 6.35; N, 12.60 実験値 C, 70.13; H, 6.34; N, 12.50
199	BnO ₂ C	黄色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃) ppm: 1.31(2H, brs), 1.50-1.70(1H, m), 1.78(2H, brs), 2.00(2H, q, J=7.5Hz), 2.81(2H, brs), 4.23(2H, brs), 4.63(2H, t, J=7.5Hz), 5.13(2H, s), 7.25(1H, t, J=7Hz), 7.30-7.40(5H, m), 7.39(2H, d, J=7Hz), 7.44(2H, t, J=7Hz), 7.50(1H, t, J=8.5, 1Hz), 7.57(1H, td, J=8.5, 1Hz), 7.90(1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.94(1H, s), 8.04(1H, dd, J=8.5, 1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 1698 マスマスペクトル m/z: 506(M ⁺)

【0172】実施例200

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-N-メチル-1-ピペリジンカルボチオアミド

4-アミノ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.50gとメチルイソチオシアナート0.37gの塩化メチレン10ml懸濁液を室温で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取して0.56gの無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点216~218°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₆H₃₀N₄S · 1/2H₂O

理論値 C, 60.45; H, 6.67; N, 22.26

実験値 C, 60.79; H, 6.66; N, 21.97

【0173】実施例200の方法に従って、実施例201の化合物を得た。

【0174】実施例201

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-N-メチル-1-ピペリジンカルボチオアミド性状 無色結晶

再結晶溶媒: メタノール

融点: 215~220°C (分解)

元素分析値 C₂₆H₂₉ClN₄S

理論値 C, 64.71; H, 5.65; N, 15.09

実験値 C, 64.80; H, 5.62; N, 14.96

【0175】実施例202

1-[2-(1-アミジノ-4-ピペリジル)エチル]-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.75g、1H-ピラゾール-1-カルギンシアミジン・塩酸塩0.40g及びトリエチルアミン0.99mlのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液を室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮し、残液にエタノールを加えて析出した結晶を濾取して0.51gの無色結晶を得た。エタノールから再結晶して、融点270~273°C (分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₀ClN₆ · HCl · 1/2H₂O

理論値 C, 60.25; H, 5.69; N, 17.57

実験値 C, 60.47; H, 5.61; N, 17.36

【0176】以下、本発明化合物の優れた効果の一例として、ヒト細胞におけるTNF-αの産生阻害作用及びIL-1βの産生阻害作用の各試験結果を示す。

【0177】1. 培養用の血液細胞の調製

健康な成人志願者に静脈穿刺して、ノボ・ヘパリン注1000 (ノボ・ノルディスク A/S) を170μl含有するプラスチック試験管中へ全血を約50ml採取した。これから末梢血単核細胞 (PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell) をLeucoPREP[®] (Becton Dickinson) 細胞分離管によって調製し、2mlトグルタミン (Life Technologies)、2.5U/mlペニシリン-2.5μg/mlストレプトマイシン溶液 (Life Technologies) を含有し、10%牛胎児血清 (Intergen Company) を添加したRPMI-1640 培地 (日本製薬株式会社) 中で、細胞密度1×10⁶個/mlとなるように培養した。

2. 被験化合物の調製

被験化合物は滅菌超純水やジメチルスルホキシドあるいは0.1規定塩酸で20μMとなるよう溶解してから生理食

塩水で系列希釈して用いた。化合物は 10^{-10} M $\sim 10^{-6}$ Mの濃度範囲で試験した。

3. 細胞の養料処理

先の培地中のPBMCを180 μ l添加した96穴(平底)Micro Test III[®] tissue culture plate(Becton Dickinson)細胞培養用プレートに1 μ g/mlのリボポリサッカライド(LPS)を10 μ l添加した。その30分後、更に10 μ lの被験化合物の溶液又は溶液をウェルに添加し、プレートにプラスチック製の蓋をして、5%二酸化炭素雰囲気において37℃で16時間インキュベートした。

【0178】4. ヒトTNF- α とヒトIL-1 β の定量

サンドイッチ法によるエンザイムイムノアッセイ法を構築して培養上清中のヒトTNF- α とヒトIL-1 β を定量した。96穴(ウェル)のマイクロタイタープレートに希釈した抗サイトカイン抗体(一次抗体)を入れ、コーティングとした。ウェルの洗浄後、培養上清を適宜希釈してウェルに入れインキュベーションした。その後、サイトカインに対する二次抗体、二次抗体に対する三次抗体を、洗浄工程を繰り返しながら順次入れた。最終洗浄後、各ウェルにテトラメチルベンジジン溶液(DAKO)を入れ発色反応を開始した。1規定硫酸で発色反応を停止*

ヒト細胞におけるTNF- α の産生阻害作用

化合物	投与濃度(μ mol)				
	0.001	0.01	0.10	1.0	10
実施例 89	91	86	90	84	17
実施例 110	80	77	26	1	0
実施例 113	68	81	86	69	29
実施例 117	117	77	71	24	0
実施例 118	79	91	88	51	3
実施例 121	81	91	49	6	0

【0180】

※ ※ 【表58】
ヒト細胞におけるIL-1 β の産生阻害作用

化合物	投与濃度(μ mol)				
	0.001	0.01	0.10	1.0	10
実施例 89	112	102	96	63	0
実施例 110	119	105	85	54	14
実施例 113	104	109	116	96	30
実施例 117	119	106	111	72	8
実施例 118	96	106	102	59	0
実施例 121	102	108	87	24	0

【0181】これらの結果から、本発明化合物は優れたTNFやIL-1の産生阻害作用を示すことが明らかである。

【0182】

*した後、各ウェルの450nmでの吸光度を μ -Vmax[®]マイクロプレートリーダー(Molecular Devices)で測定した。サイトカインの濃度は定量ソフトウェアSoftmax[®](Molecular Devices)で組織サイトカインを標準品として使った検量線と比較して決定した。ヒトTNF- α の定量にはモノクローナル抗ヒトTNF- α (ENZOGEN)、ポリクローナルウサギ抗ヒトTNF- α (Pharma Biotechnologie Hannover)、ペルオキシダーゼ結合ロバ抗ウサギIgG(Jackson ImmunoRes. Labs.)、組織ヒトTNF- α (INTERGEN)をそれぞれ、一次、二次、三次抗体及び検量線用の標準品に用いた。ヒトIL-1 β の定量にはモノクローナル抗ヒトIL-1 β (Cistron)、ポリクローナルセウジ抗ヒトIL-1 β (Biogenesis)、HRP結合ロバ抗ウサギIgG(Chemicon International)、組織ヒトIL-1 β (R&D Systems)をそれぞれ、一次、二次、三次抗体及び検量線用の標準品に用いた。TNF- α 及びIL-1 β いずれの場合も各被験化合物の活性は、LPSと被験化合物で処理したときのサイトカインの誘導量を、LPS単独で処理したときのサイトカインの誘導量で割った百分率(%)で表した。結果を表57及び表58に示す。

【0179】

【表57】

ヒト細胞におけるTNF- α の産生阻害作用

【発明の効果】本発明化合物は優れたTNFやIL-1の産生阻害作用を示し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 31/47	6 1 0	A 6 1 K 31/47	6 1 0
31/495	6 0 1	31/495	6 0 1
31/535	6 0 6	31/535	6 0 6
31/54	6 0 1	31/54	6 0 1
C 0 7 D 471/14	1 0 2	C 0 7 D 471/14	1 0 2
495/14		495/14	D

(72) 発明者 泉 智之
 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬
 株式会社内

(72) 発明者 加藤 遼一
 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬
 株式会社内